



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate

Validé par le Collège le 30 novembre 2023

Table des tableaux

Tableau 1. Stratification du risque chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate localisé d'après D'Amico et al., 2003 (11)	13
Tableau 2. Options thérapeutiques pour le cancer localisé de la prostate	14
Tableau 3. Recommandations pour le traitement des CaP à faible risque	15
Tableau 4. Recommandations pour le traitement des CaP à risque intermédiaire	16
Tableau 5. Critères d'évaluation selon le protocole du Forfait Innovation (première intention)	21
Tableau 6. Critères d'évaluation selon le protocole du Forfait Innovation (deuxième intention)	22
Tableau 7 : Situation clinique et conditions techniques du centre	26
Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients dans les deux groupes de traitement	29
Tableau 9 : Taux de traitement de rattrapage par radiothérapie et/ou hormonothérapie ou prostatectomie	30
Tableau 10 : Orientation du patient dans les 30 mois après le traitement initial	30
Tableau 11 : Type de traitement de rattrapage (2 ^{ème} ligne +- 3 ^{ème} ligne)	31
Tableau 12 : Evènements indésirables totaux	34
Tableau 13: Pourcentage d'EIG imputables à l'étude par rapport au nombre de patients traités, répartis par type de troubles, par groupe et par groupe	34
Tableau 14 : Nombre d'EIG de grade Clavien-Dingo > IIIa, imputables aux traitements de l'étude	35
Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques des patients dans les deux groupes de traitement	37

Descriptif de la publication

Titre	Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate
Méthode de travail	Analyse des résultats de l'étude clinique du forfait innovation, une recherche de la littérature à partir de janvier 2014 afin d'identifier des données. Audition de l'investigateur principal de l'étude financée dans le cadre du forfait innovation. Recueil des avis des professionnels de santé concernés par le sujet <i>via</i> leurs Conseils nationaux professionnels (CNP) respectifs et des représentants d'usagers.
Objectif(s)	Evaluer l'efficacité clinique et la sécurité du traitement au travers de : <ul style="list-style-type: none">– l'amélioration de la tolérance associée au traitement par HIFU comparé au traitement par prostatectomie totale, dans les conditions de non-infériorité sur la survie sans récurrence du traitement par HIFU par comparaison à la PT ;– l'incidence des événements et complications spécifiques (opératoires, postopératoires à court terme), facteurs de risque et pronostic de ces événements.
Cibles concernées	Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du cancer localisé de la prostate et patients
Demandeur	Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du ministère de la santé et de la prévention
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Service évaluation des actes professionnels (SEAP) Coordination : Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL) Secrétariat : Louise TUIL, assistante SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Juliette CHAZARENG, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation-veille
Auteurs	Huguette LHUILLIER-NKANDJEU, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia SQUALLI, adjointe au chef de service SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 30 novembre 2023
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – novembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172102-9

Sommaire

Résumé 7

Présentation de la demande	10
1. Contexte épidémiologique et thérapeutique	12
1.1. Cancer localisé de la prostate	12
1.2. La prise en charge actuelle du cancer localisé de la prostate	13
1.2.1. Les moyens thérapeutiques	13
1.2.2. Les indications thérapeutiques	15
1.2.2.1. En première intention curative	15
1.2.2.2. En seconde intention curative de rattrapage	17
1.3. Technologie à évaluer : traitement par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale	17
1.3.1. Mécanisme d'action	17
1.3.2. Les différents systèmes HIFU	18
1.3.3. Procédure de traitement	18
1.3.3.1. Pré-traitement	18
1.3.3.2. Traitement et suivi	18
2. Méthode d'évaluation	20
2.1. Champ d'évaluation	20
2.2. Questions d'évaluation	20
2.3. Recherche documentaire, sélection et analyse de la littérature	21
2.3.1. Stratégie de recherche documentaire	21
2.3.2. Critères de sélection des études	21
2.4. Recueil du point de vue des professionnels et des patients	22
2.4.1. Audition	22
2.4.2. Consultation des parties prenantes	22
3. Résultats de l'étude HIFI et analyse critique de la littérature	24
3.1. Méthode de l'étude HIFI	25
3.1.1. Population d'étude	25
3.1.2. Conditions de réalisation des traitements	26
3.1.2.1. Traitement par HIFU	26
3.1.2.2. Prostatectomie totale	27
3.2. Qualité méthodologique des deux cohortes HIFI 1 et HIFI 2	28
3.3. Présentation des résultats de la cohorte HIFI-1	28
3.3.1. Caractéristiques des patients en première intention	29

3.3.2.	Caractéristiques des traitements	30
3.3.3.	Critère de jugement principal : survie et résultats carcinologiques	30
3.3.3.1.	Le taux de traitement de rattrapage	30
3.3.3.2.	Le taux de survie libre sans traitement de rattrapage (SSTR)	31
3.3.3.3.	Analyse score de propension	32
3.3.4.	Critère de jugement secondaire	32
3.3.4.1.	Le taux de récurrence biologique ou échec biochimique	32
3.3.4.2.	Le taux de biopsies positives, ou récurrence locale	32
3.3.4.3.	Le taux de marges positives	33
3.3.4.4.	Le taux de survie globale et survie spécifique	33
3.3.5.	Evaluation de la tolérance	33
3.3.5.1.	Résultats fonctionnels urinaires et qualité de vie : score IPSS	33
3.3.5.2.	Continence urinaire : questionnaire ICS (<i>International Continence Society</i>) et USP (<i>Urinary Symptom Profile</i>)	33
3.3.5.3.	Fonction érectile : questionnaire IIEF-5 (<i>International Index of Erectile Function</i>)	34
3.3.5.4.	Qualité de vie : score QLQC-30	34
3.3.5.5.	Complications immédiates ou retardées	34
3.4.	Présentation des résultats de la cohorte HIFI-2	37
3.4.1.	Caractéristiques des patients en situation de rattrapage	37
3.4.2.	Caractéristiques des traitements	37
3.4.3.	Critère de jugement principal	37
3.4.3.1.	Le taux de survie sans récurrence	37
3.4.3.2.	Taux de traitement de rattrapage	38
3.4.4.	Critères d'évaluation secondaires	39
3.4.4.1.	Taux de récurrence	39
3.4.4.2.	Survie spécifique et survie globale	39
3.4.5.	Evaluation de la tolérance	40
3.4.5.1.	Les résultats fonctionnels : scores IPSS	40
3.4.5.2.	Le score d'incontinence urinaire (ICS)	40
3.4.5.3.	Le score IIEF-5	40
3.4.5.4.	Qualité de vie : EORTC-QLQC-30, IPSS QOL	40
3.4.5.5.	Complications immédiates ou retardées	40
4.	Consultation des parties prenantes	42
4.1.	Position des professionnels de santé	42
4.1.1.	Protocole de recherche de l'étude HIFI	42
4.1.2.	Analyse des données de l'étude HIFI	42
4.1.2.1.	Limites soulignées par les PP	42

4.1.2.2. Efficacité (survie et tolérance) et utilisation clinique	43
4.2. Position des associations de patients	46
5. Discussion	47
6. Conclusion	51
Références bibliographiques	54
Participants	57
Abréviations et acronymes	58

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est dû à la présence de cellules cancéreuses qui se multiplient de façon incontrôlée dans la prostate. Il existe différentes formes en fonction de l'histologie de la tumeur prostatique, il s'agit d'adénocarcinome dans 95 % des cas et de formes rares (carcinomes neuroendocrines et sarcomes) pour le reste des cas.

Avec une incidence de 50 400 cas en 2018, il se situe au premier rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal. Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans et plus de 80 % de ces cancers sont diagnostiqués alors qu'ils sont encore localisés à la prostate.

Plusieurs classifications sont utilisées pour caractériser le cancer de la prostate, la classification TNM, la classification histologique ISUP (évolution du score de Gleason) et la classification pronostique de D'Amico.

Le pronostic diffère en fonction du stade auquel sont diagnostiqués les patients.

Il existe plusieurs moyens thérapeutiques du CaP recommandés par l'Association française d'urologie (AFU), la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) et l'Association européenne d'urologie (EAU) : traitements différés (surveillance active, attente vigilante), actifs (radiothérapie, prostatectomie radicale ou systémiques). Parmi les alternatives aux traitements de référence d'un cancer localisé de la prostate, en cours d'évaluation, il y'a les traitements locaux par HIFU, par cryothérapie et par laser. La prise en charge de CaP localisé à faible risque tient compte notamment de l'âge au diagnostic, des troubles fonctionnels, des facteurs de morbidité compétitive. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement de la surveillance active ou d'un traitement curatif (prostatectomie radicale, radiothérapie ou curiethérapie interstitielle). Le groupe à risque intermédiaire est un groupe hétérogène avec des pronostics très différents, dont la prostatectomie radicale est l'un des traitements de référence.

En cas de récurrence après un traitement local, l'intérêt d'une deuxième ligne de traitement est discuté. C'est le cas après traitement par radiothérapie, où le taux de récurrence locale est estimé entre 20 et 40 % par l'AFU, soit environ 6 000 patients en 2018 en France. Un traitement dit de rattrapage ou de sauvetage peut alors être proposé. La prostatectomie radicale de rattrapage est admise comme traitement de référence par l'AFU. D'autres stratégies thérapeutiques sont envisageables uniquement dans un contexte d'études cliniques, la suppression androgénique (hormonothérapie) peut également être proposée mais elle est à visée non curative.

En 2011, à la suite d'une demande de l'Association française d'urologie (AFU), la Haute Autorité de santé (HAS) a évalué l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie rectale pour le traitement par d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire a bénéficié. La HAS avait conclu que le ratio bénéfices/risques du traitement par HIFU ne peut pas être clairement établi dans les deux indications revendiquées. Par ailleurs, la HAS a estimé que « le service attendu est considéré insuffisant pour une inscription à la CCAM, mais suffisant pour accéder à une inscription dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données suffisantes, avec réévaluation à cinq ans ».

En 2014, le traitement par HIFU d'un adénocarcinome localisé de la prostate a donné lieu à la première prise en charge dérogatoire dans le cadre du forfait innovation. L'étude clinique proposée dans ce cadre avait pour objectif de comparer l'efficacité du traitement HIFU à la prostatectomie totale dans

deux situations : i) pour les cancers traités en première intention (HIFI-1), ii) pour les patients en récurrence après radiothérapie externe (HIFI-2).

Ces deux études cliniques prospectives et comparatives (étude HIFI) sont à présent terminées. La DGOS a donc saisi la HAS en sortie de forfait innovation pour évaluer le traitement par destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) d'un adénocarcinome localisé de la prostate dans les deux indications citées plus haut, en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge par l'Assurance maladie. Cette évaluation post-FI sera donc en continuité de l'évaluation de 2010 qu'elle actualisera.

L'objectif de cette réévaluation est d'estimer le ratio bénéfices/risques (efficacité/tolérance) de du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) et de définir éventuellement les conditions de sa réalisation.

La procédure d'évaluation rapide des actes professionnels avait été retenue par le collège de la HAS pour traiter cette demande. L'évaluation s'est appuyée d'une part sur l'analyse des résultats de l'étude HIFI réalisé dans le cadre du forfait innovation.

L'investigateur coordonnateur de l'essai clinique réalisé dans le cadre du forfait innovation, les conseils nationaux professionnels (CNP) d'oncologie, d'urologie, de radiologie, d'anesthésie-réanimation et les associations de patients « Ligue Nationale Contre le Cancer » et l'Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate (ANAMACaP) ont été consultés dans le cadre de ce rapport.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la HAS considère que le traitement par HIFU,

- ➔ Pourrait être proposé en première intention curative à des patients :
 - avec un cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire ;
 - âgés d'au moins 70 ans (\geq) avec une espérance de vie liée à l'âge et aux pathologies associées estimée supérieure à 5 ans ;
 - demandeurs d'un traitement curatif, non-candidats aux solutions de référence actuelles, compte tenu de l'âge et/ou de comorbidités associées.

Cette description correspond en pratique au patient cible proposé par l'AFU, en référence aux patients traités dans l'étude HIFI. Les restrictions relatives à l'espérance de vie liées à l'âge et aux pathologies associées traduisent l'incertitude relative à la non-infériorité du traitement sur la survie par rapport à l'alternative curative de référence.

- ➔ Pourrait être une option à proposer en seconde intention de rattrapage post-radiothérapie externe :
 - chez des patients sélectionnés en fonction du bilan d'extension, qui présentent une récurrence biologique (nadir +2ng/mL) et une récurrence locale prouvée histologiquement avec un délai minimum de 2 ans après la fin de la radiothérapie, sans métastases à distance ;
 - compte tenu du bénéfice attendu sur la survie et en l'absence d'alternative en pratique courante.

Cependant, la HAS souligne l'absence de données probantes sur la non-infériorité de l'efficacité à long terme en matière de survie spécifique ou sans métastase. Elle considère que des études prospectives comparatives bien menées et un suivi à long terme des patients demeurent nécessaires.

Par ailleurs, la HAS souligne la nécessité de poursuivre le suivi de la pratique au travers du registre centralisé coordonné par l'AFU afin de recueillir des données à plus long terme, notamment carcinologiques et fonctionnels.

La HAS considère que le choix de réaliser un traitement par HIFU repose sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'ensemble des techniques disponibles et sur les incertitudes relatives à la valeur ajoutée de l'acte de traitement par HIFU, notamment sur la survie à long terme.

La HAS préconise la mise en place d'un système d'assurance qualité de procédures dédiées au traitement HIFU au sein des établissements de santé afin de standardiser les conditions de réalisation et les processus organisationnels.

Présentation de la demande

La demande

La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a saisi la HAS afin d'évaluer le traitement par destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et de rendre un avis sur le bien-fondé d'une prise en charge pérenne par l'Assurance maladie, à la suite de la prise en charge dérogatoire de cet acte dans le cadre d'un forfait innovation.

Historique de la demande d'évaluation

En 2011, à la suite d'une demande de l'AFU, la Haute Autorité de santé (HAS) a évalué l'utilisation de l'HIFU par voie rectale pour les indications suivantes (1) :

1. En première intention curative d'un adénocarcinome localisé de la prostate type T1-T2, N0, Nx M0 (classification TNM), à faible risque ou à risque intermédiaire (classification de D'Amico), chez l'homme âgé de 70 ans ou plus avec une espérance de vie supérieure à 5 ans.
2. En seconde intention curative (traitement de rattrapage), après récurrence locale chez un patient traité en première intention curative par radiothérapie externe pour une tumeur localisée initialement accessible au traitement chirurgical, dont la récurrence est prouvée histologiquement.

Les conclusions de cette évaluation étaient les suivantes :

- Compte tenu des données disponibles (2010), le rapport bénéfice/risque du traitement par HIFU en première intention curative ne peut pas être estimé. Il est éventuellement défavorable par comparaison avec les alternatives de référence incluant une solution d'attente possible.
- Compte tenu des données disponibles (2010), le rapport bénéfice/risque du traitement par HIFU en traitement de rattrapage ne peut pas être estimé. Il pourrait être favorable par comparaison avec le traitement hormonal seul, mais l'hypothèse d'un bénéfice clinique sur la survie dans cette situation n'est actuellement pas démontrée.

La HAS avait ainsi estimé que « le service attendu est considéré insuffisant pour une inscription à la CCAM, mais suffisant pour accéder à une inscription dérogatoire limitée dans le temps et avec encadrement pour permettre la production de données suffisantes, avec réévaluation à cinq ans ». Par conséquent, le 7 mai 2014, le traitement par HIFU d'un adénocarcinome localisé de la prostate a donné lieu à la première prise en charge dérogatoire dans le cadre du forfait innovation au titre de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale (2).

Ledit forfait innovation prévoyait :

- une première étude prospective multicentrique ouverte comparant le traitement par HIFU vs la prostatectomie totale en première intention curative pour les patients atteints d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire ;
- une seconde étude clinique prospective multicentrique ouverte comparant le traitement par HIFU de rattrapage vs la prostatectomie totale de rattrapage pour les patients atteints d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire.

Les études cliniques prospectives et comparatives prévues dans le cadre du FI sont à présent terminées¹ (3). La DGOS a donc saisi la HAS le 3 mars 2023 en sortie de forfait innovation pour évaluer le

¹ Rapport d'études transmis à la HAS le 20 avril 2023.

traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) d'un adénocarcinome localisé de la prostate en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge par l'Assurance maladie.

1. Contexte épidémiologique-clinique et thérapeutique

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des recommandations de bonne pratique et des ouvrages spécialisés.

1.1. Cancer localisé de la prostate

Le cancer de la prostate (CaP) est dû à la présence de cellules cancéreuses qui se multiplient de façon incontrôlée dans la prostate. Il existe différentes formes en fonction de l'histologie de la tumeur prostatique, il s'agit d'adénocarcinome dans 95 % des cas et de formes rares (carcinomes neuroendocrines et sarcomes) pour le reste des cas (4).

Avec une incidence de 50 400 cas en 2018, il se situe au premier rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal (5). Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans, et plus de 80 % de ces cancers sont diagnostiqués alors qu'ils sont encore localisés à la prostate (6).

L'étiologie de l'adénocarcinome de la prostate est multifactorielle (predisposition génétique, influence hormonale, alimentation, rétrovirus oncogénique, etc.).

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome de la prostate est très mal connue.

En France, le CCAFU ne recommande pas de dépistage de masse systématique du cancer de la prostate (6) ; mais un dépistage individuel (diagnostic précoce) après information objective, pour ne pas méconnaître et laisser évoluer un éventuel cancer agressif de la prostate. Le dépistage individuel repose sur le toucher rectal (TR) et le dosage du PSA sérique.

Un patient sur deux est asymptomatique au moment du diagnostic d'adénocarcinome de la prostate, orienté par la biologie (valeur de PSA) et confirmé par biopsie prostatique. Des signes fonctionnels urinaires, un syndrome obstructif associé ou non à une insuffisance rénale, une hématurie macroscopique, une infection urinaire font rechercher chez l'homme une pathologie prostatique.

L'examen clinique (toucher rectal) et les examens complémentaires (IRM prostatique, dosage de PSA) orientent le diagnostic différentiel.

L'appréciation de l'état général du patient, des pathologies associées, du contexte social et de son entourage est nécessaire dès le diagnostic (7-9).

La classification et la stratification du risque de progression tumorale et de mortalité de l'adénocarcinome de la prostate sont basées sur l'extension tumorale (TNM), la différenciation histologique (score de Gleason), et les dosages de PSA (6) :

- la classification TNM permet de distinguer quatre stades différents de cancer de la prostate (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique) elle prend en compte la taille de la tumeur (T), la présence ou non de cellules cancéreuses dans les ganglions (N), la présence ou non de métastases (M) ;
- le score de Gleason correspond à la gradation histologique de l'agressivité tumorale pour les cancers prostatiques. Tenant compte de l'existence au sein d'une même tumeur de foyers d'évolution et de stades de différenciation différents il additionne les grades histologiques (de 1 à 5) des deux zones (la plus représentée et la plus agressive) pour obtenir un score allant de 2

à 10. Le score obtenu est corrélé à l'agressivité de la pathologie, le risque de progression, de récurrence et de décès (10).

La classification histologique ISUP (évolution du score de Gleason) correspond à la gradation histologique de l'agressivité tumorale pour les cancers prostatiques, elle est basée sur deux critères : le degré de différenciation des cellules tumorales et le nombre de mitoses, reflet de la vitesse de multiplication des cellules cancéreuses. La classification ISUP permet de définir cinq grades cellulaires (tumeur bien différenciée, bien à moyennement différenciée, moyennement différenciée, peu différenciée ou indifférenciée). La classification pronostique de D'Amico permet de classer les tumeurs aux stades localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle, et donc leur risque de récurrence après traitement, et permet d'orienter les cliniciens vers le choix thérapeutique le plus approprié au degré d'évolution et de sévérité de la maladie. Elle combine les trois facteurs pronostiques recherchés au moment du bilan diagnostique : i) le stade clinique TNM, ii) le grade histologique ISUP (score de Gleason) et iii) le taux sanguin de PSA (antigène spécifique de la prostate). Cette classification distingue trois groupes de patients à risque de récurrence faible, intermédiaire et élevé (cf. Tableau 1). En raison de son importante hétérogénéité clinique, le groupe à risque intermédiaire est lui-même subdivisé en sous-groupes favorable et défavorable. Un score de Gleason égal à 7 peut correspondre à deux pronostics différents, un score 3+4 est à risque plus faible qu'un score 4+3.

Tableau 1. Stratification du risque chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate localisé d'après D'Amico et al., 2003 (11)

	PSA (ng.mL-1)		Score de Gleason		Stade clinique (tumoral)
Risque faible	< 10	et	≤6	et	T1 - T2a
Risque intermédiaire	10 à 20	ou	7	ou	T2b - T2c
Risque élevé	> 20	ou	8 à 10	ou	T3 - T4

Le pronostic diffère en fonction du stade auquel sont diagnostiqués les patients :

- aux stades localisé et localement avancé (90 %) : le taux de survie à 5 ans est très élevé. Le risque de décès spécifique est d'environ 5 % pour les patients de risque faible, 20 % pour les patients de risque intermédiaire et d'environ 40 % pour les patients de risque élevé (11) ;
- au stade métastatique (10 à 15 %) : le pronostic est mauvais, avec une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses +/- viscérales. Le taux de survie à 5 ans chez ces patients est d'environ 30 % (12).

1.2. La prise en charge actuelle du cancer localisé de la prostate

L'enjeu principal du traitement du cancer de la prostate au stade cliniquement localisé est de cibler les hommes les plus susceptibles d'avoir besoin d'une intervention pour prévenir l'invalidité ou le décès tout en minimisant les complications liées à l'intervention.

1.2.1. Les moyens thérapeutiques

Les options thérapeutiques du CaP recommandées par l'Association française d'urologie (AFU) 2020-2022 (13) et son actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée (6), le guide des procédures de radiothérapie externe et curiethérapie de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) (14) et les recommandations de l'Association

européenne d'urologie (EAU) (15) sont classées en traitements différés (surveillance active, attente vigilante), et traitements actifs (radiothérapie, prostatectomie totale ou systémiques), cf. Tableau 2.

Tableau 2. Options thérapeutiques pour le cancer localisé de la prostate

Options thérapeutiques	Description du traitement
<p>La Prostatectomie totale (PT) par voie ouverte, rétro-pubienne (PTR) ou périnéale. Laparoscopie ou laparoscopie robot-assistée (LRA). Un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé qui offre des garanties carcinologiques à long terme. En différé ou immédiat, Il n'y a pas d'âge seuil pour indiquer la PT, mais le bénéfice en survie globale n'est présent que lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, chez un patient en bon état général au moment du diagnostic.</p>	<p>La PT comporte l'ablation des vésicules séminales. L'opérateur essaie de conserver, autant que possible, les bandelettes vasculo-nerveuses (en fonction du stade de cancer et/ou du choix exprimé par le patient), le sphincter strié et les muscles releveurs. Une lymphadénectomie ilio-obturbatrice peut précéder la résection chirurgicale (après exploration et palpation des aires ganglionnaires) pour les groupes à risque intermédiaire.</p> <p>Intervention chirurgicale majeure, à risque cardio-vasculaire intermédiaire, réalisée sous anesthésie générale ou péri-médullaire.</p>
<p>La radiothérapie externe (RT) est l'alternative à la prostatectomie totale. Elle s'adresse à tous les cancers de la prostate localisés, et plus récemment aux cancers de la prostate oligo-métastatiques. Elle recouvre en pratique plusieurs déclinaisons : la radiothérapie externe conventionnelle, la radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle (3D), la radiothérapie à intensité modulée (IMRT), la radiothérapie stéréotaxique et la curiethérapie 3D.</p>	<p>La radiothérapie à modulation d'intensité combinée à la radiothérapie guidée par l'image de la prostate est la technique recommandée. Une dose totale de 74 à 80 Gy est recommandée en cas de fractionnement standard (2 Gy par fraction). L'hypofractionnement modéré (dose totale de 60 Gy à raison de 3 Gy par fraction sur 4 semaines) dans la prostate est devenu un standard thérapeutique. Les techniques de <i>boost</i> intégrées simultanées peuvent être utilisées pour traiter les aires ganglionnaires. L'hypofractionnement extrême (35 à 40 Gy en cinq fractions) par radiothérapie stéréotaxique du corps peut être considéré comme une option thérapeutique pour traiter exclusivement la prostate. La technique d'irradiation postopératoire est indiquée principalement en cas de récurrence biologique et d'atteinte ganglionnaire (14).</p>
<p>Curiethérapie : curiethérapie interstitielle exclusive et des associations radiothérapie externe-curiethérapie</p>	<p>Elle consiste à implanter par voie périnéale 75 à 100 grains d'iode radioactif (I-125) en une fois, de façon définitive, dans la prostate sous contrôle échographique. Une forte dose de rayonnement (140 Gy) est délivrée pendant une longue durée sur un volume limité à la prostate (au moins 90 % du volume prostatique doit recevoir la dose prescrite).</p> <p>En association, elle apparaît efficace pour accroître la dose prostatique et réaliser un complément de dose « <i>boost</i> » par curiethérapie, soit par implants permanents d'iode-125, soit par curiethérapie à haut débit de dose².</p>
<p>Hormonothérapie ou suppression androgénique (SAd)</p>	<p>Médicaments oraux ou injectés ou ablation chirurgicale des testicules pour abaisser ou bloquer les androgènes circulants.</p> <p>La SAd est utilisée dans deux situations distinctes : premièrement, en situation curative en combinaison avec la RT pour les CaP à haut risque et localement avancés (9, 17), et deuxièmement, en situation palliative pour les CaP avec extension ganglionnaire ou métastatique (18).</p>

² La curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate est en cours d'évaluation par la HAS en vue de son remboursement par l'Assurance maladie (16).

Options thérapeutiques	Description du traitement
<p>Les solutions d'attente :</p> <p>L'abstention-surveillance (AS) et la surveillance active (SA).</p> <p>La SA a fait l'objet des recommandations et un protocole de SA proposé par le CCAFU dans l'actualisation des recommandations 2022-2024 du cancer de la prostate (6).</p>	<p>L'AS ou <i>watchful waiting</i> consiste à proposer une surveillance en vue de ne proposer un traitement à visée palliative qu'à ceux devenant symptomatiques ou métastatiques. Elle s'adresse aux patients avec un cancer initialement localisé avec une espérance de vie limitée en raison de leurs pathologies associées.</p> <p>Contrairement à l'abstention-surveillance, la SA est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie (traitement curatif différé).</p>

1.2.2. Les indications thérapeutiques

1.2.2.1. En première intention curative

Selon plusieurs recommandations dont les françaises du comité de cancérologie de l'AFU-actualisation 2022-2024 du cancer de la prostate, plusieurs alternatives thérapeutiques sont retenues actuellement après diagnostic d'un cancer localisé T1-T2 (Nx-N0, Mx-M0) de la prostate à risque faible ou intermédiaire (9, 15).

CaP localisé à faible risque

La prise en charge de CaP localisé à faible risque tient compte notamment de l'âge du patient au diagnostic, de ses troubles fonctionnels, de ses facteurs de morbidité compétitive et de ses préférences. L'expression des préférences du patient exige une information complète et comprise du bénéfice attendu et des contreparties du traitement proposé. Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement de la surveillance active ou, en option, d'un traitement curatif (prostatectomie totale, radiothérapie ou curiethérapie interstitielle) (6). Des solutions de traitement focal, ciblant exclusivement les zones tumorales, sont proposées pour les formes à faible risque de cancer localisé de la prostate. Ces solutions (cryothérapie, ultrasons focalisés, radiothérapie, photothérapie) sont en cours d'expérimentation dans des indications très restreintes. Elles ne font l'objet d'aucun consensus, selon plusieurs recommandations (19) et selon l'Association européenne d'urologie (EAU) (15).

Les stratégies de traitement des CaP à risque faible et à risque intermédiaire selon les recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU-actualisation 2022-2024 sont résumées ci-dessous dans les tableaux 3 et 4 (6).

Tableau 3. Recommandations pour le traitement des CaP à faible risque

	Grade des recommandations
Informier le patient de l'ensemble des effets secondaires différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédié, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
Surveillance simple de type <i>watchful waiting</i> (traitement palliatif en cas évolution) pour les patients non éligibles aux autres options	Fort
SA est le traitement recommandé	Fort
Option PT	Fort
Option RT 74-80 Gy en 37-40 séances ou 60 Gy en 20 séances	Fort
Option curiethérapie	Fort

	Grade des recommandations
Option Radiothérapie stéréotaxique 35-40 Gy en cinq séances (absence de données à long terme)	Faible
Cryothérapie et HIFU uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement focal uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	
Traitement hormonal : non recommandé	Fort

CaP localisé à risque intermédiaire

Le groupe à risque intermédiaire est un groupe hétérogène avec des pronostics très différents. Les patients du groupe intermédiaire avec un seul facteur de risque intermédiaire, ISUP 2 et moins de 50 % de biopsies randomisées positives ont un excellent pronostic, qu'ils soient traités par chirurgie ou radiothérapie. Ainsi, les patients à risque intermédiaire dit « favorable » ont un pronostic se rapprochant des risques faibles, alors que ceux à risque défavorable se rapprochent des risques élevés (6). Les études concernant le HIFU, la cryothérapie ou toute forme de thérapie focale, quelle que soit l'énergie utilisée, dans les CaP de risque intermédiaire, correspondent à des études observationnelles avec un suivi limité. Elles ne permettent pas de conclure à leur efficacité oncologique à long terme. Ces techniques ne pourront donc être proposées qu'aux patients non éligibles à une chirurgie ou une RT ou dans le cadre d'un essai clinique (6).

Tableau 4. Recommandations pour le traitement des CaP à risque intermédiaire

	Grade des recommandations
Informar le patient de l'ensemble des effets secondaires différents traitements dans le cadre d'une consultation d'annonce dédié, et encourager une évaluation multidisciplinaire (urologue, oncologue radiothérapeute)	Fort
Surveillance simple de type <i>watchful waiting</i> (traitement palliatif en cas évolution) pour les patients non éligibles aux autres options avec probabilité de survie courte	Fort
PT ± curage selon estimation du risque ganglionnaire	Fort
RT 74 à 78 Gy Seule si intermédiaire favorable Ou associée à une SAd courte (6mois) si intermédiaire défavorable	Fort
RT stéréotaxique Seule si intermédiaire favorable Ou associée à une SAd courte (6mois) si intermédiaire défavorable	Faible
RT avec <i>boost</i> par curiethérapie ³ (groupe intermédiaire favorable)	Faible
Curiethérapie (groupe intermédiaire favorable)	Fort
Surveillance active pour des patients informés et sélectionnés sur des critères de faible volume tumoral, de faible pourcentage d'ISUP 2 et de faible densité du PSA	Faible

³ La curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate est en cours d'évaluation par la HAS en vue de son remboursement par l'Assurance maladie (16).

	Grade des recommandations
Cryothérapie et HIFU uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou de registres prospectifs	Fort
Traitement focal : pas de données suffisantes pour formuler des recommandations	Fort
Traitement hormonal : non recommandé	Fort

1.2.2.2. En seconde intention curative de rattrapage

Le suivi après traitement local de la prostate a pour objectif de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. En cas de récurrence, l'intérêt d'une deuxième ligne de traitement est discuté. C'est le cas après traitement par radiothérapie, où le taux de récurrence locale est estimé entre 20 et 40 % par l'AFU, soit environ 6 000 patients en 2018 en France. La récurrence locale, sans envahissement à distance, doit être prouvée par biopsie et imagerie (IRM et TEP TDM choline). A noter que selon les données de plusieurs études, le taux de récurrences locales purement intra-prostatiques est d'environ 10 % (20) (21). Un traitement dit de rattrapage ou de sauvetage peut alors être proposé. La prostatectomie totale de rattrapage est admise comme traitement de référence par l'AFU (6). D'autres stratégies thérapeutiques (la thérapie focale par HIFU ou cryothérapie) sont envisageables uniquement dans un contexte d'études cliniques ou de registres prospectifs, selon l'Association européenne d'urologie (EAU) (15), la suppression androgénique (hormonothérapie) peut également être proposée mais est à visée non curative. Le guide de pratique clinique du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023 recommande uniquement la cryochirurgie et les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU ; catégorie 2B) comme options thérapeutiques locales pour la récurrence de la RT en l'absence de maladie métastatique (22).

1.3. Technologie à évaluer : traitement par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale

Le mécanisme d'action et la procédure du traitement par HIFU ci-dessous décrits sont issues du rapport d'étude du FI (3) et du site Internet du fabricant de Focal one⁴.

Le traitement par HIFU est une thérapeutique non chirurgicale (sans incision et sans radiation), développée depuis 20 ans pour des patients sélectionnés présentant un cancer localisé de la prostate. L'imagerie et la cartographie des biopsies sont utilisées pour confirmer que la tumeur est adaptée au traitement par HIFU et pour montrer sa localisation précise.

1.3.1. Mécanisme d'action

Les ultrasons, qui sont des vibrations, déposent de l'énergie au fur et à mesure de la traversée des tissus. Lors de l'utilisation des ultrasons pour l'imagerie, ce dépôt énergétique est insignifiant. En augmentant l'intensité des ondes ultrasonores et en les focalisant sur un point unique, les HIFU déposent une grande quantité d'énergie dans les tissus induisant leur destruction par rupture cellulaire et nécrose de coagulation.

Une nécrose de coagulation est obtenue par l'association d'un effet thermique et d'un effet de cavitation focalisés de durée courte (« tirs » de 4 à 6 secondes).

⁴Focal One, Traitement focalisé du cancer de la prostate (edap-tms.fr).

L'effet thermique est associé à une absorption d'énergie dans le tissu qui est convertie en chaleur. L'augmentation de température dans les tissus dépend de leur coefficient d'absorption ainsi que la taille, la forme et la réponse thermique de la région chauffée.

Le phénomène de cavitation résulte de la vibration de bulles de gaz microscopiques dissoutes dans le tissu exposé par les impulsions successives d'ultrasons.

Le traitement par HIFU présenterait plusieurs avantages :

- l'absence d'induction d'apoptose, évitant des complications tardives du traitement ;
- une obtention rapide du PSA nadir (entre 12 et 24 semaines) puisque les lésions tissulaires sont immédiates, ce qui permet un retour rapide sur l'efficacité du traitement ;
- une absence d'effet cumulatif avec possibilité de répéter les traitements.

1.3.2. Les différents systèmes HIFU

Trois systèmes sont commercialisés pour le traitement du cancer de la prostate par HIFU :

- le Sonablate® (SonaCare Medical, Charlotte, NC, USA) ;
- l'Ablatherm® (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France) qui n'est plus commercialisé ;
- le Focal One® (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France) dispositif qui succède l'Ablatherm®.

Le dispositif Focal one® dispose d'un marquage CE. Il est commandé par ordinateur et pourvu d'une sonde endo-rectale (*transducer*) avec échographe intégré permettant la planification et le suivi du traitement en temps réel.

1.3.3. Procédure de traitement

1.3.3.1. Pré-traitement

Cette étape consiste à récupérer et afficher les volumes IRM et les cartographies de biopsies. Ces données sont ensuite fusionnées pour permettre la superposition parfaite entre les contours de la prostate sur l'IRM à ceux de l'image échographique temps réel⁵.

1.3.3.2. Traitement et suivi

Le traitement par HIFU se déroule en une seule séance, sous anesthésie locorégionale (rachianesthésie) ou générale, il est pratiqué par le chirurgien urologue.

La technique consiste à placer par voie endo-rectale en arrière de la prostate un émetteur d'ultrasons à haute intensité, focalisés sur la glande prostatique. La cible définie sur l'IRM et la position des biopsies apparaissent automatiquement sur l'image échographique temps réel.

L'ensemble ou une partie (subtotal) du volume prostatique est ensuite traité par blocs successifs sous contrôle échographique. L'intérêt de la précision des tirs et de la visualisation concomitante (en temps réel sur les appareils de dernière génération) est de contrôler étroitement la destruction de la glande prostatique (englobant les régions cancéreuses cibles), en évitant de léser les zones périphériques, et éventuellement tenter de préserver les bandelettes vasculo-nerveuses et nerfs érecteurs. Cette destruction est particulièrement minutieuse au niveau de zones sensibles comme l'apex, voisin du col vésical.

Les contre-indications du traitement par HIFU sont liées aux modalités du traitement.

⁵ Focal One, Traitement focalisé du cancer de la prostate (edap-tms.fr).

Après le traitement, le suivi consiste en des mesures répétées du PSA et des biopsies pour détecter les récurrences.

Selon les recommandations de l'AFU dans le cadre du registre prospectif, le traitement par ultrasons focalisés est indiqué en cas d'un adénocarcinome localisé de la prostate.

Les deux indications concernées par cette évaluation sont :

- i) une utilisation en première intention curative d'un adénocarcinome localisé de la prostate (T1 ou T2) à risque faible ou intermédiaire ;
- ii) une utilisation en seconde intention curative de rattrapage après radiothérapie en cas de récurrence intra-prostatique prouvée histologiquement et en cas d'absence d'extension à distance.

2. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport a été définie en s'appuyant sur le protocole de l'étude clinique associée au forfait innovation (23) validé en 2014 par la HAS, dont les exigences méthodologiques (le périmètre, les critères d'évaluation) avaient été définies avec un groupe d'experts, et suit la procédure d'évaluation rapide d'un acte professionnel (24). Elle est fondée sur :

- une analyse des résultats de l'étude clinique associée au forfait innovation. L'évaluation appréciera la mise en œuvre de la recherche conformément au protocole déposé ainsi que le prise en compte des demandes de modifications du protocole d'étude demandées par la HAS ;
- une recherche de la littérature a également été réalisée à partir de 2014 (date du début de l'étude associée au FI) afin d'identifier des données complémentaires répondant aux critères de l'évaluation qui pourraient être analysées ;
- l'audition de l'investigateur principal de l'étude financée dans le cadre du forfait innovation ;
- un recueil de la position des parties prenantes (Conseils nationaux professionnels (CNP) et associations de patients et d'usagers) ;
- la compilation de ces différents éléments dans le présent rapport d'évaluation technologique, soumis à l'examen et à la validation par le Collège de la HAS.

2.1. Champ d'évaluation

L'objectif de cette réévaluation est d'estimer le ratio bénéfices/risques du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité et de définir éventuellement les conditions de sa réalisation. Compte tenu du caractère peu invasif du traitement par HIFU, sa place comme nouvelle alternative dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer localisé de la prostate peut être envisagée si ce traitement présente une amélioration de la tolérance par comparaison à la prostatectomie totale (PT), dans des conditions de non-infériorité d'efficacité sur la survie.

2.2. Questions d'évaluation

Trois questions d'évaluation sont formulées dans le cadre de cette évaluation. Ces questions d'évaluation ont été transposées dans un résumé tabulé au format PICOTS⁶ afin de guider la sélection et l'analyse des études publiées.

Question 1 : Quelle est l'efficacité du traitement par HIFU **en première intention curative** d'un adénocarcinome localisé de la prostate sur la survie sans récurrence (c'est-à-dire, le taux de traitement de rattrapage par radiothérapie et/ou hormonothérapie) et quelle est sa tolérance (miction, continence, fonction sexuelle, qualité de vie, complications immédiates ou retardées) ?

Question 2 : Quelle est l'efficacité du traitement par HIFU **en rattrapage d'une récurrence locale post-radiothérapie** sur la survie sans récurrence (c'est-à-dire, le taux de traitement de troisième ligne (hormonothérapie : déprivation androgénique)) et quelle est sa tolérance ?

Question 3 : Quelles sont **les conditions de réalisation du traitement curatif** par HIFU du cancer localisé de la prostate ?

⁶ Population (patients), Intervention, Comparator (comparateurs), Outcomes (critères de jugements), Time (délai de suivi) et Study design (schéma des études).

2.3. Recherche documentaire, sélection et analyse de la littérature

2.3.1. Stratégie de recherche documentaire

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, une recherche bibliographique systématique complémentaire (2014-2022) a été menée à partir de bases bibliographiques usuelles (*Medline, Embase, Cochrane Library*) et à partir de nombreux sites Internet (agences d'évaluation, sociétés savantes, organismes et congrès professionnels).

La stratégie détaillée de la recherche documentaire est présentée en Annexe 1.

2.3.2. Critères de sélection des études

Les critères de sélection des études retenues dans le cadre de cette évaluation sont présentés dans les diagrammes PICOTS relatifs aux deux questions d'évaluation (cf. tableaux 5 et 6). Les essais cliniques évaluant l'efficacité clinique et la sécurité du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) en première intention curative dans le traitement d'un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire, et en deuxième intention en cas de récurrence locale après radiothérapie externe par comparaison à la prostatectomie, ont été retenus dans le cadre de cette évaluation.

Chaque référence bibliographique identifiée a été examinée et la pré-sélection des essais cliniques s'est faite sur titre et abstract, l'inclusion a été décidée après la lecture *in extenso* de l'article.

Tableau 5. Critères d'évaluation selon le protocole du Forfait Innovation (première intention)

Population cible	Patients traités en première intention curative d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire ⁷
Intervention	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ⁸
Comparateurs	Traitement chirurgical (prostatectomie totale) ⁹
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none">– Principal d'efficacité : survie sans récurrence (c'est-à-dire, le taux de traitement de rattrapage par radiothérapie et/ou hormonothérapie) ;– Secondaires d'efficacité : la survie spécifique et la survie globale ;– Tolérance aux traitements : complications immédiates ou retardées, résultats fonctionnels urinaires et sexuels, qualité de vie.
Temps	Période de suivi : 2,5 ans
Schéma d'étude	L'essai HIFI-1 : étude ouverte, prospective, comparative, multicentrique, non randomisée et de non-infériorité (étude mise en œuvre dans le cadre du FI). Toute étude correspondant aux critères énoncés ci-dessus, et publiée depuis la date du début de l'étude associée au FI (2014)

⁷ Critères d'éligibilité : patients souffrant d'un adénocarcinome de la prostate localisé T1-2 NxM0, classé à risque faible ou intermédiaire avec un taux de PSA < 15 ng/mL, un score de Gleason ≤ 7 limité à la forme [3 + 4] et au maximum quatre sextants envahis sur six. Pour le diagnostic des malades à risque intermédiaire une IRM pelvienne est souhaitable ainsi qu'une scintigraphie osseuse si le PSA >10ng/mL.

⁸ Critères d'éligibilité : les patients concernés sont âgés de 70 ans ou plus avec une espérance de vie, relative à l'âge et aux pathologies associées, supérieure à 5 ans ou des patients demandeur d'un traitement curatif et non-candidat à une alternative curative de référence (chirurgie ou radiothérapie).

⁹ Critères d'éligibilité : les patients traités par prostatectomie totale doivent avoir une espérance de vie supérieure à 10 ans et un état de santé permettant une anesthésie générale.

Tableau 6. Critères d'évaluation selon le protocole du Forfait Innovation (deuxième intention)

Population cible	Patients traités en deuxième intention curative (traitement de rattrapage) après récurrence ¹⁰ locale des patients traités en première intention curative par radiothérapie externe
Intervention	Traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (en anglais HIFU)
Comparateurs	Traitement chirurgical (prostatectomie totale)
Critères de jugement	Principal d'efficacité : survie sans récurrence (c'est-à-dire, le taux de traitement de troisième ligne (hormonothérapie : déprivation androgénique)) Secondaires efficacité : <ul style="list-style-type: none"> – le taux de patients en échec biochimique, évalué par des critères standards : PSA >0,2 ng pour les patients traités par chirurgie radicale, critère de Phoenix (PSA nadir + 2ng/ml) pour les patients traités par HIFU ; – le taux de récurrences locales histologiquement prouvées (IRM pelvienne suivie de biopsies dirigées) ; – la survie sans métastases. Tolérance aux traitements : complications immédiates ou retardées, résultats fonctionnels urinaires et sexuels, qualité de vie.
Temps	Période de suivi : 2,5 ans
Schéma d'étude	L'essai HIFI-2 : étude de type prospectif, non randomisée, ouverte, multicentrique et de non-infériorité. Toute étude correspondant aux critères énoncés ci-dessus, et publiée depuis la date du début de l'étude associée au FI (2014).

2.4. Recueil du point de vue des professionnels et des patients

2.4.1. Audition

Le coordonnateur, investigateur principal de l'étude financée dans le cadre du forfait innovation, a été auditionné dans le cadre de cette évaluation. Sa position d'investigateur principal dans le cadre de cette étude le place en situation de conflit d'intérêts ; de ce fait, sa déclaration d'intérêts n'a pas été analysée. L'audition a été réalisée dans un cadre prévu à cet effet par la charte de l'expertise sanitaire (25), et par le guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS (26). L'audition s'est faite par l'envoi de deux questionnaires en août et octobre 2023, les réponses de l'investigateur principal sont présentées en Annexe 2.

2.4.2. Consultation des parties prenantes

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, les professionnels de santé concernés par le sujet représentés par leurs Conseils nationaux professionnels (CNP) respectifs : CNP d'oncologie, CNP d'urologie, CNP de radiologie et imagerie médicale, CNP d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire et les associations de patients « Ligue nationale contre le cancer » et l'Association nationale des malades du cancer de la prostate (ANAMACaP) ont été consultés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (27).

En pratique, le responsable légal de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que l'organisme qu'il représente exprime un point de vue à titre collectif. Un questionnaire rédigé par

¹⁰ Critères d'éligibilité : traitement de rattrapage chez un patient traité en première intention par radiothérapie externe pour une tumeur localisée et présentant une récurrence biologique (nadir + 2 ng/mL) et une récurrence locale (prouvée histologiquement avec un délai minimum de 2 ans après la fin de la radiothérapie) sans métastases à distance.

la HAS a été adressé à cette fin, de même qu'un exemplaire du rapport d'évaluation provisoire contenant une présentation générale du contexte, les résultats de l'analyse de la littérature, et des conclusions provisoires. Les réponses des organismes professionnels et des associations de patients et d'usagers sont reproduites *in extenso* en Annexe 3. Une synthèse du retour des parties prenantes figure au chapitre 4.

3. Résultats de l'étude HIFI et analyse critique de la littérature

En complément de l'étude HIFI réalisée dans le cadre du forfait innovation, une recherche bibliographique approfondie a permis d'identifier un rapport d'évaluation technologique du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publié en 2023 (28). La revue systématique (RS) du rapport d'évaluation du NICE avait pour objectif de formuler des recommandations sur la sécurité et l'efficacité relative au traitement focal par HIFU dans le cancer localisé de la prostate. Elle a inclus trois revues systématiques, deux registres et deux études observationnelles.

Il est à noter une hétérogénéité des données incluses parmi ces revues, notamment des études comparant l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement total (où toute la prostate est traitée) versus le traitement partiel (où seule une partie de la prostate est traitée) ou focale (où seule la zone de la prostate atteinte par le cancer est traitée). Il est important de rappeler que la thérapie focale par HIFU est hors du champ de cette évaluation.

Lors de la consultation des parties, les auteurs de l'étude HIFI, les radio-oncologues ainsi que les urologues ont signalé des références qui n'ont pas été prises en compte dans cette évaluation. Certaines de ces études, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, monocentriques et non comparatives, ne permettent pas de déterminer l'effet du traitement et ne permettent pas de conclure sur l'intérêt des HIFU dans les indications effectuées. Par ailleurs, certaines études sont hors du champ d'évaluation, notamment celles ne comparant pas l'HIFU *versus* la prostatectomie totale (PT) :

- Rischmann *et al.* (2017) (29), étude prospective d'hémi-ablation multicentrique de 111 patients évaluant la capacité des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) à obtenir un contrôle local de la tumeur chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé unilatéral.
- Guillaumier *et al.* (2018) (30), étude multicentrique avec des résultats publiés à 5 ans, évaluant le contrôle du CaP sur 5 ans après une thérapie focale par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) pour traiter des zones individuelles de cancer de la prostate.
- Albisinni *et al.* (2018) (31), séries de cas rétrospectives dont l'objectif était de comparer les résultats fonctionnels et oncologiques de l'hémi-ablation par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) de la prostate à la prostatectomie laparoscopique assistée par robot (RALP) dans la prise en charge du cancer unilatérale de la prostate.
- Ahmed *et al.* (2015) (32), une série de cas prospective de développement, avec un suivi de 12 mois, dont l'objectif était l'évaluation de l'ablation focale ciblée sur la lésion index dans le cancer de la prostate localisé multifocal.
- La RS avec méta-analyse de Valle *et al.* (2021) (33) présentant des estimations groupées des traitements de rattrapage locaux chirurgicaux et non chirurgicaux pour le cancer de la prostate radio-récurrent. Les résultats de cette méta-analyse inclut l'ablation de l'ensemble de la glande ainsi que l'ablation focale.
- Les études de Bründl F *et al.* de 2022 (34), de Crouzet *et al.* de 2014 (35) et Thüroff *et al.* de 2013 (36), bien que portant sur un suivi long, sont des séries de cas, monobras, non comparatives.
- L'étude de Crouzet *et al.* (2017) (37), la référence en situation de rattrapage, selon les auteurs de l'étude HIFI, est une étude rétrospective multicentrique non comparative.
- L'étude CHHiP (2022) qui est un essai randomisé de non-infériorité de phase 3, comparant la radiothérapie conventionnelle et hypofractionnée après 5 ans de suivi.

- L'étude de Zumsteg *et al.* (2015) (20) qui est une étude rétrospective des schémas anatomiques de récurrence après radiothérapie externe chez les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate.
- Les résultats de l'étude ProtecT (38) portant sur 1 643 patients inscrits dans un essai visant à évaluer l'efficacité des traitements. Parmi ces patients, 545 ont été assignés au hasard pour recevoir une surveillance active, 553 pour subir une prostatectomie et 545 pour subir une radiothérapie. Et les résultats fonctionnels et de qualité de vie des traitements localisés du cancer de la prostate ont été examinés dans l'étude ProtecT (39).

3.1. Méthode de l'étude HIFI

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, comparative, multicentrique, réalisée dans 42 centres investigateurs en France. Ses objectifs sont d'évaluer l'efficacité clinique et la sécurité du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) :

- en première intention (étude HIFI 1) : dans le traitement à visée curative du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire ;
- chez les patients traités par HIFU en deuxième intention dans le cadre de traitement des récurrences après radiothérapie (étude HIFI 2).

Les critères de jugement d'efficacité clinique et de sécurité sont ceux présentés dans les diagrammes PICOTS (cf. tableaux 5 et 6).

3.1.1. Population d'étude

Cette étude a été constituée par deux cohortes prospectives de patients :

- une cohorte exhaustive et représentative des patients souffrant d'un adénocarcinome de la prostate localisé T1-2 NxM0, classé à risque faible ou intermédiaire avec une valeur de PSA < 15 ng/mL, un score de Gleason ≤ 7 limité à la forme [3 + 4] et au maximum quatre sextants envahis sur six, pouvant être traités par HIFU ou prostatectomie totale (HIFU-1). Pour le diagnostic des malades à risque intermédiaire une IRM pelvienne est souhaitable ainsi qu'une scintigraphie osseuse si le PSA >10ng/ML. Les patients sont répartis en deux groupes :
 - les patients traités par prostatectomie totale doivent avoir une espérance de vie supérieure à 10 ans et un état de santé permettant une anesthésie générale ;
 - les patients concernés par le traitement HIFU sont âgés d'au moins 70 ans (≥) et ont une espérance de vie liée à l'âge et aux pathologies associées estimée supérieure à 5 ans ;
- une cohorte exhaustive et représentative des patients traités en première intention par radiothérapie externe pour une tumeur localisée et présentant une récurrence biologique (nadir +2ng/mL) et une récurrence locale (prouvée histologiquement avec un délai minimum de 2 ans après la fin de la radiothérapie) sans métastases à distance, pouvant être traités par HIFU ou prostatectomie totale (HIFU-2). Les patients sont répartis en deux groupes :
 - la prostatectomie totale de rattrapage est l'option choisie en RCP puis proposée et acceptée par le patient. Ses avantages et ses inconvénients (risques d'effets secondaires) sont exposés au patient ;
 - le traitement HIFU est l'option choisie en RCP puis proposé et acceptée par le patient. Ses avantages et ses inconvénients (risques d'effets secondaires) sont exposés au patient.

3.1.2. Conditions de réalisation des traitements

3.1.2.1. Traitement par HIFU

➔ Conditions techniques de réalisation HIFU

Les conditions de réalisation ci-dessous décrites sont issues des critères de sélection des centres participant à l'étude du FI et inclus dans le registre centralisé coordonné par l'AFU (3) :

- établissement de santé ayant une activité urologique ;
- le centre opérateur doit répondre aux critères d'agrément de l'INCa pour la pratique de la chirurgie du cancer, en particulier pour la chirurgie carcinologique urologique (avec l'expertise des différentes modalités thérapeutiques de ce cancer) ;
- la décision thérapeutique est prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un oncologue médical, un radiothérapeute et un urologue ;
- information des patients sur le niveau de connaissances du traitement par HIFU et des alternatives thérapeutiques, et consentement sur le recueil des données individuelles nécessaire ;
- en fonction de la situation clinique, le traitement par HIFU est réalisé dans un centre respectant des conditions supplémentaires relatives au volume d'activité spécifique et à l'équipement utilisé (cf. tableau ci-dessous) ;

Tableau 7 : Situation clinique et conditions techniques du centre

Situation clinique (indication du traitement)	Caractéristiques supplémentaires du centre (volume d'activité, équipement requis)
Traitement en première intention curative	Volume d'activité supérieur ou égal à 20 traitements HIFU par an dans cette indication. Équipement fixe ou mobile.
Traitement de rattrapage post-radiothérapie externe	Volume d'activité supérieur ou égal à cinq traitements HIFU par an dans cette indication. Équipement fixe ou mobile.

- lieu d'intervention (bloc opératoire) autorisant la réalisation d'une chirurgie urologique (résection trans-urétrale de prostate) ;
- intervention réalisée nommément par un chirurgien urologue qualifié à l'issue d'une formation spécifique ;
- intervention réalisée sous anesthésie générale ou locorégionale accompagnée d'une sédation profonde (assurant le confort et l'immobilité stricte du patient).

Procédure de traitement par HIFU

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (en anglais HIFU), évalué au cours de l'étude du FI, a été délivré par deux types de dispositifs médicaux actuellement disponibles sur le marché, l'Ablatherm® et le Focal One®. La plupart des centres ont utilisé un système de mise à disposition temporaire de l'appareil (Focal one®) par l'industriel et quelques centres ont progressivement fait l'acquisition de ce nouvel appareil. L'Ablatherm® a été utilisé par ceux qui en possédaient mais l'ont progressivement abandonné. Ils sont tous les deux commandés par ordinateur et pourvus d'une sonde endo-rectale avec échographe intégré permettant la planification et le suivi du traitement en temps réel

du cancer localisé de la prostate. A noter quelques différences entre les deux appareils concernant la structure d'installation et/ou les solutions d'imagerie associées à savoir :

- installation plus simple qui utilise la table standard du bloc opératoire ;
- intégration de l'IRM avec possibilité de fusion d'images avec l'échographie en temps réel et importation des sites biopsiques ;
- le champ thérapeutique est conformationnel facilement modifiable en cours d'intervention par l'opérateur ;
- gain de rapidité de délivrance des tirs ;
- système de « focalisation dynamique » qui permet des tirs plus profonds et conformationnels.

Avant le traitement par HIFU :

- pour les patients en première intention, une résection endo-urétrale ou une incision cervico-prostatique peut être réalisée avant la session HIFU si le volume prostatique est supérieur à 40 cc ou en cas de troubles mictionnels associés ;
- pour les patients en échec de radiothérapie, deux incisions latérales du col vésical (en positions « 3h » et « 9h ») peuvent être réalisées immédiatement avant le traitement HIFU, afin de limiter le risque de rétention urinaire prolongée.

Le traitement HIFU est ensuite réalisé de manière conventionnelle selon la description ci-dessous :

- Le traitement se déroule sous anesthésie locorégionale (rachianesthésie) ou générale. Le traitement est effectué en décubitus latéral droit. Une stricte immobilité est nécessaire pendant le traitement.
- Le chirurgien introduit la tête de tir dans le rectum et gonfle le ballon de latex avec un liquide anti-cavitation stérile qui est maintenu à température constante pendant toute la durée du traitement.
- Le chirurgien repère les limites de la prostate et définit sur l'écran de contrôle la zone qu'il souhaite traiter. Le traitement se déroule en plusieurs séquences (deux à cinq) selon le volume de la prostate. Pour chaque tranche de prostate, l'opérateur définit à l'aide du curseur de l'ordinateur la zone à traiter, en marquant les limites droite et gauche de la zone ciblée. Les lésions ainsi programmées apparaissent sur l'écran de contrôle comme une rangée d'ellipses. Le logiciel de l'appareil détecte la paroi rectale et aligne automatiquement les tirs le long de la capsule postérieure de la prostate en laissant une marge de sécurité par rapport à la paroi rectale (que l'opérateur peut choisir entre 3 et 8 mm).
- La durée du traitement dépend du volume à traiter. La prostate peut être traitée en totalité ou sub-totalité en fonction de la situation du cancer et/ou des souhaits du patient en termes de sexualité. Lorsque le traitement est fini, le chirurgien met en place une sonde à demeure.

Le primo-traitement HIFU est réalisé en une ou deux sessions. La seconde session est réalisée uniquement en cas de première session interrompue ou incomplète, de biopsies positives après la première session avec des paramètres spécifiques pour les retraitements.

Le traitement HIFU de rattrapage après échec de radiothérapie est effectué avec des paramètres de tirs spécifiques.

3.1.2.2. Prostatectomie totale

La voie d'abord pour la prostatectomie peut être ouverte ou laparoscopique. L'intervention commence par un curage ganglionnaire pour les groupes à risque intermédiaire (PSA > 10 ng/mL et/ou présence de score de Gleason de grade 4). La prostatectomie totale comporte l'ablation des vésicules séminales.

Elle peut préserver une ou deux bandelettes neurovasculaires en fonction du stade de cancer et/ou du choix exprimé par le patient. La suture vésico-urétrale se fait par surjet ou à points séparés et est drainée par une sonde vésicale pendant au moins 5 jours.

La pièce opératoire est transmise au laboratoire d'anatomo-pathologie et est analysée selon les critères de la SFP.

3.2. Qualité méthodologique des deux cohortes HIFI 1 et HIFI 2

La qualité méthodologique de l'étude a été appréciée par la grille ROBINS-I.

Pour les deux indications évaluées, l'étude présente un risque de biais élevé pour ce qui concerne la sélection des patients de chaque échantillon au sein des deux cohortes. L'absence de randomisation a entraîné un déséquilibre des groupes, avec un nombre de patients ayant subi une PT (1 361 à l'analyse) inférieur au nombre de sujets nécessaires initialement prévu, ce qui a abouti à une distribution de trois HIFU pour deux PT pour HIFI 1.

Dans la cohorte en deuxième intention de rattrapage, l'effectif des patients analysés est inférieur au nombre initialement prévu et le faible nombre (N = 14) de patients dans le groupe prostatectomies totales de rattrapage a rendu impossible toute comparaison. Selon les auteurs, la prostatectomie de rattrapage n'est presque plus pratiquée, excepté en cas de récurrence chez un patient jeune. Les renseignements sur les indications et les modalités des radiothérapies reçues par les patients dans la cohorte évaluant l'HIFU en deuxième intention sont insuffisants.

On note un risque de biais de classification élevé lié à l'absence d'insu dans l'étude, bien que l'attribution du traitement HIFU ou PT a été dictée par les décisions des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Par ailleurs, les auteurs rapportent des déviations au protocole, notamment pour certains patients de plus de 69 ans répondant aux critères de l'indication de PT et qui se sont exprimés en faveur d'un traitement HIFU.

Par ailleurs, dans l'indication de l'HIFU en première intention, la mise en œuvre d'une deuxième session de traitement s'appuyant sur plusieurs critères non exclusifs dont la réalisation de biopsies de contrôle post-HIFU n'a pas été systématique chez les patients (89 / 1369) qui en ont bénéficié, entraînant un risque de biais élevé pour l'évaluation du critère de jugement.

Concernant les caractéristiques générales des patients, on note une différence d'âge de près de 10 ans entre les deux groupes de traitement en première intention. Afin de tenir compte de cette hétérogénéité, les auteurs ont réalisé des analyses en sous-groupes en fonction des variables d'ajustement et des facteurs pronostiques de confusion, tout comme l'analyse des scores de propension. L'étude présente un risque de biais faible pour ce domaine.

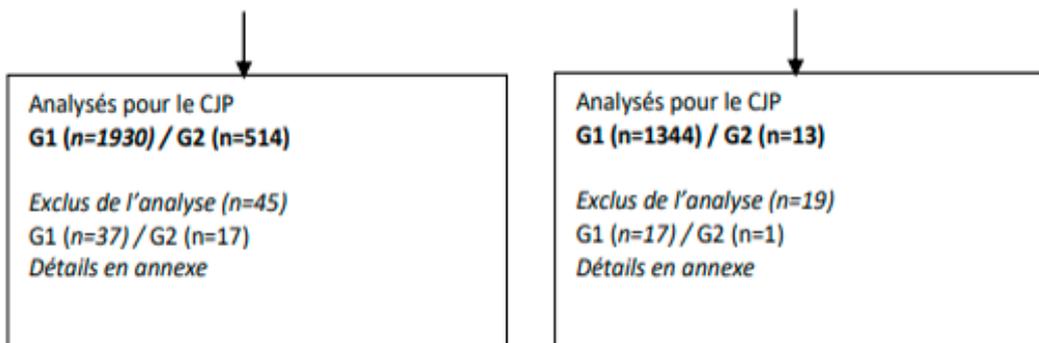
3.3. Présentation des résultats de la cohorte HIFI-1

Quarante-six centres investigateurs ont participé à l'étude clinique, et 3 873 patients ont été inclus dans le cadre de cette étude.

Allocation



Analyse



3.3.1. Caractéristiques des patients en première intention

Dans la cohorte HIFU-1, 3 328 patients (HIFU : 1 967, PT : 1 361) ont été inclus dans l'étude prospective ; parmi ces patients, 54 patients ont été exclus de l'analyse : les détails des exclusions ne sont pas rapportés (annexe manquante).

L'âge médian est de 74,7 vs 65,1 ans ($p < 0,0001$) respectivement pour HIFU et PT. Il y avait une répartition homogène des stades cliniques selon la classification de Gleason score, le Grade Group 2 (score de Gleason 3 + 4 = 7) étaient 50 % vs 51 %, et les GG1 (score de Gleason ≤ 6) étaient 49 % vs 47 % respectivement pour HIFU et PT ; les différences touchant d'autres caractéristiques sont toutes liées à la différence d'âge (9,6 ans), 61 % des sujets analysés étaient classés dans le groupe à risque intermédiaire de récurrence, selon d'Amico, en comparaison des 38 % à risque faible ($p = 0,006$).

Le diagnostic était posé dans 99 % des cas par biopsie prostatique, le mode découverte par résection transurétrale de la prostate (RTUP) concernait 9 % des patients. Le taux médian de PSA pré-thérapeutique est de 7,1 vs 6,9 ng/ml ($p = 0,54$) respectivement pour HIFU et PT.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des patients dans les deux groupes de traitement

Caractéristiques des patients	HIFU	Prostatectomie	Significativité statistique
Âge	74,7 ans	65,1 ans	$p < 0,0001$
Score de Gleason ≤ 6	49 %	47 %	0,25
Score de Gleason (GG2 3 + 4 = 7)	50 %	51 %	
Risque faible	38 %	36 %	0,1
Risque intermédiaire	61 %	63 %	
Taux médian de PSA	7,1 ng/ml	6,9 ng/ml	$p = 0,54$

3.3.2. Caractéristiques des traitements

Concernant le traitement par HIFU, le volume prostatique médian était de 40 cc, le taux de désobstruction pré-thérapeutique (REP pré-HIFU) était de 71 % et l'incision cervicoprostatique pré-HIFU était de 8 %. L'ablation a été réalisée de façon totale chez 1 487 patients (80 %) et subtotale chez 380 patients (20 %). Selon les auteurs de l'étude HIFI, il est difficile de faire la part entre les résections / incisions préventives d'une obstruction post-opératoire et celles correspondant à une réelle situation d'obstruction préopératoire. Si l'on se réfère à l'IPSS médian à l'inclusion, les auteurs estiment qu'environ la moitié de ces patients (environ 40 % de l'effectif total) a eu un geste préventif considéré comme souhaitable en cas de traitement total.

Une deuxième session a été réalisée chez 106 patients (5 %). Dans ce groupe de patients traités par HIFU, on note une variation de la médiane entre le volume traité 21,4 (16,45 ; 26,8) et le volume renseigné prostatique 22,55 (16,9 ; 28,6), notamment en fonction de la conservation des bandelettes neurovasculaires chez 42 % des patients.

La prostatectomie totale a été faite par voie ouverte chez 189 patients (14 %), par voie laparoscopique chez 370 patients (28 %), et par voie laparoscopique robot-assistée chez 779 patients (58 %). Sans curage dans 706 cas (53 %), avec curage ilio-obturateur dans 497 cas (37 %), et avec curage étendu dans 108 cas (8 %). Un curage ilio-obturateur et étendu a été observé pour 28 cas (2 %).

3.3.3. Critère de jugement principal : survie et résultats carcinologiques

3.3.3.1. Le taux de traitement de rattrapage

La médiane de suivi des patients dans les deux groupes est de 30 mois, et 92 % des patients inclus ont eu une durée de suivi d'au moins 12 mois. La probabilité de survie sans traitement de rattrapage à 30 mois du traitement initial par HIFU était de (90,1 %) comparé au groupe PT (86,8 %).

Tableau 9 : Taux de traitement de rattrapage par radiothérapie et/ou hormonothérapie ou prostatectomie

Groupe de traitement	Non N = 2 942	Oui N = 386	Total
HIFU	1 763 (90 %)	204 (10 %)	1 967 (59 %)
Prostatectomie totale	1 179 (87 %)	182 (13 %)	1 361 (41 %)

Tableau 10 : Orientation du patient dans les 30 mois après le traitement initial

Orientation	HIFU N = 1 967	RP N = 1 361	Total N = 3 328
Monitoring	1 610 (82 %)	1 150 (84 %)	2 760 (83 %)
Active Monitoring	47 (2 %)	29 (2 %)*	76 (2 %)
2 nd session HIFU	106 (5 %)	0	106 (3 %)
Traitement de rattrapage	204 (10%)	182 (13 %)	386 (12 %)

*Patients avec augmentation du PSA après prostatectomie initiale sans rattrapage au temps T

Tableau 11 : Type de traitement de rattrapage (2^{ème} ligne +- 3^{ème} ligne)

	HIFU N=204	RP N=182
Prostatectomie		
- Non	199 (98 %)	182 (100 %)
- Oui	5 (2 %)	0
Radiothérapie	124 (61 %)	72 (40 %)
- Non	80 (39 %)	110 (60 %)
- Oui		
Radiothérapie + Hormonothérapie		
- Non	120 (59 %)	109 (60 %)
- Oui	84 (41 %)	73 (40 %)
Hormonothérapie		
- Non	156 (76 %)	169 (93 %)
- Oui	48 (24 %)	13 (7 %)

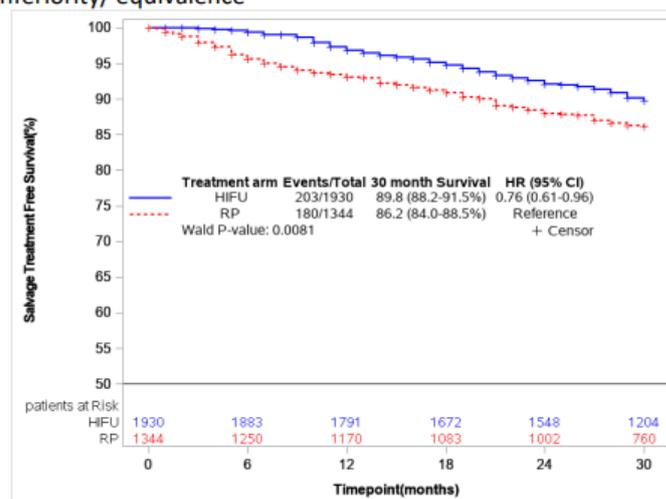
3.3.3.2. Le taux de survie libre sans traitement de rattrapage (SSTR)

L'évènement est défini par la survenue d'un traitement de rattrapage (2^{ème} ligne) par radiothérapie ± hormonothérapie ou prostatectomie totale en première intention dans les 30 mois après traitement initial.

La probabilité ou le risque de survenue du traitement de rattrapage après HIFU est associé à un HR de 0,76 IC95 % [0,62-0,93], soit une diminution du risque de 24 % pour HIFU comparé à PT (courbe de Kaplan-Meier).

	Event/Total	Survival (95% CI)	Estimates Hazard (95% CI)	Ratio	P-value*
Treatment arm					1.0
					0 / 0.008
HIFU	203/1930	89.8 (88.2-91.5%)	0.76 (0.61-0.96)		
RP	180/1344	86.2 (84.0-88.5%)	Reference		

*p-value non inferiority/ equivalence



3.3.3.3. Analyse score de propension

Dans une analyse ajustée du critère de jugement principal sur le score de propension¹¹ construit avec l'âge, l'IMC, le score ASA¹², le Grade Groupe, le volume de la prostate et le taux médian de PSA, le risque de réintervention n'est pas statistiquement différent entre les groupes de traitement HR = 0,75 (0,55-1,03), p = 0,076.

Selon l'analyse ajustée sur les variables précédentes, le risque de survenue du traitement de rattrapage est plus faible dans le groupe HIFU comparé au groupe prostatectomie (RP) HR = 0,71 (0,52-0,97), p = 0,034.

3.3.4. Critère de jugement secondaire

3.3.4.1. Le taux de récurrence biologique ou échec biochimique

- La récurrence biologique (RB) est définie par une PSA post-thérapeutique après HIFU PSA > Nadir + 2 ng/ml.
- La récurrence biologique est définie par une PSA post-thérapeutique après prostatectomie totale (PT) > 0,2 ng/ml.

Après HIFU, le Nadir PSA médian est de 0,34 ng/ml [0,1 ; 0,98] à 6 mois et 0,25 ng/ml [0,08 ; 0,74] à 30 mois. Dans les 30 mois après le traitement par HIFU, 468 / 1 416 patients (25 %) ont eu une récurrence biologique (au moins un pointage de PSA post-HIFU supérieur au critère nadir+2). Parmi eux :

- Deux cents quatre-vingt-neuf ont eu une biopsie de contrôle positive dans 243 cas dont 113 auront un traitement de rattrapage et 245 / 468 n'auront pas de confirmation biologique ou histologique donc le calcul de la récurrence biologique serait plutôt 223 / 1931 (11,5 %) selon les auteurs de l'étude.
- Quatre-vingt-neuf ont eu un traitement de rattrapage sans biopsie de contrôle (tous inclus dans les 204).
- Vingt-trois ont eu une deuxième session d'HIFU sans biopsie de contrôle (compléments de séances interrompues).
- Soixante-sept (14,3 % des RB ; 3,5 % des HIFU) n'ont pas eu de confirmation ultérieure de l'élévation selon le critère de Phoenix (« bounce »), ils n'ont donc pas eu de biopsie et sont restés sous simple surveillance.

Après PT, le PSA médian est de 0,01 ng/ml (0 ; 0,03). Dans les 30 mois suivant le traitement, 132 / 1 361 patients ont eu des récurrences biologiques, soit 10 %.

3.3.4.2. Le taux de biopsies positives, ou récurrence locale

Dans les 30 mois après le traitement par HIFU, selon le niveau de risque de base, 289 / 468 (15 %) patients ont eu une confirmation de cette élévation de PSA par une biopsie de contrôle. Le taux de biopsies positives (BP) fut de 84 % (243 / 289) et représentait 12,5 % des patients traités par HIFU. Le risque d'une biopsie de contrôle positive après HIFU ne dépend pas du stade ISUP initial (86 % GG1 vs 83 % GG2 ; p = 0,52). Parmi les 46 biopsies négatives, deux ont reçu un traitement de rattrapage (inclus dans les 204).

¹¹ Selon les auteurs, l'analyse n'a pas permis d'obtenir un score de propension satisfaisant qui permettrait de réduire les différences standardisées entre les bras de traitement. L'information était manquante pour certaines co-variables incluses dans le modèle. La distribution de l'âge entre les deux groupes est très différente, d'où la préconisation de réaliser une analyse ajustée sur ces facteurs sélectionnés.

¹² La classe ASA (*American Society of Anesthesiologists*) est une classification utilisée pour évaluer l'état physique du patient avant une chirurgie, elle se décline en six catégories différentes.

A 30 mois, les prises en charge des 243 patients ayant eu une BP étaient les suivantes :

- Quarante-sept patients (19,3 % des BP ; 2,3 % des HIFU) ont eu une surveillance active (SA) pour des lésions résiduelles non significatives après HIFU et relevant de cette indication, confirmée par une RCP.
- Quatre-vingt-trois patients (34,1 % ; 4,2 %) ont eu une 2^{ème} session HIFU prévue par le protocole.
- Cent-treize patients (46,5 % ; 5,8 %) ont eu un traitement de rattrapage pour biopsie de contrôle positive.
- Vingt patients HIFU et cinq PT ($p = 0,14$) issus des 46 biopsies négatives sans autre traitement présentaient à 30 mois une élévation significative du PSA sans origine prouvée malgré des examens biopsiques radiologiques ou scintigraphiques.

3.3.4.3. Le taux de marges positives

Le taux de marges positives (MP) après PT a été décrit pour 26 % (347 / 1 361) des patients du groupe première intention. La présence de marge chirurgicale positive est associée au type de chirurgie assistée par robot comparée à la chirurgie ouverte, OR de 1,86 IC95 % [-1,24 ; 2,79] p-value 0,003. On note que parmi les patients MP, 156 / 347 (46 %) ont reçu un traitement secondaire par RT après PT, et 63 / 347 (19 %) ont présenté une récurrence du PSA à 30 mois de suivi.

3.3.4.4. Le taux de survie globale et survie spécifique

Le nombre de décès dans le groupe HIFU était de $n = 54$ vs RP $n = 7$ et le taux de survie globale était de 97,1 % vs 99,4 % respectivement. Après ajustement sur l'âge, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de traitement p-value = 0,064.

La survie spécifique est de 100 % à 30 mois dans les deux groupes.

3.3.5. Evaluation de la tolérance

3.3.5.1. Résultats fonctionnels urinaires et qualité de vie : score IPSS

Le score IPSS (*International Prostate Score Symptom*) permettant d'évaluer les troubles urinaires liés à l'hypertrophie de la prostate était compris entre 20-35 (symptômes sévères) à l'inclusion, chez environ 5 % des patients dans les deux groupes de traitement. A 12 mois après traitement, le score IPSS médian était de 4 [2 ; 8] pour le groupe HIFU vs 3 [1 ; 6] pour le groupe PT, cette différence n'est pas cliniquement significative, en effet, selon les auteurs, en dessous de 7 l'IPSS est considéré normal.

Le score médian IPSS de qualité de vie liée aux symptômes urinaires à 12 mois était à 1 (correspond à la case « satisfait » pour le patient) dans les deux groupes de traitement.

3.3.5.2. Continence urinaire : questionnaire ICS (*International Continence Society*) et USP (*Urinary Symptom Profile*)

A l'inclusion, selon les résultats de l'évaluation de la miction et de l'incontinence par ICS, 16 % des patients HIFU présentaient une incontinence d'effort vs 9 % des patients du groupe PT. Pour les questions 1, 2 et 3 en binaire (0 fuite vs au moins une fuite/jour), la continence à 12 mois est significativement meilleure pour le groupe HIFU vs le groupe PT (respectivement 64 % vs 53 %, $p < 0,001$; 67 % vs 60 % $p < 0,0003$; 88 % vs 85 % $p < 0,052$). Pour la question 4, le port de protection est de 26 % vs 28 % à 12 mois ($p = 0,46$).

Une évaluation de l'évolution du score dans le temps (Baseline, 6 mois, 12 mois, 24 mois et 30 mois) a été faite pour la question 1 (avez-vous des fuites d'urine lorsque vous toussiez ou éternuez ?) de

l'ICS. Le score à 12 mois était significativement moins dégradé pour HIFU vs PT, respectivement 29 % vs 44 % ($p < 0,0001$) tous âges confondus, et de 27 % vs 50 % ($p < 0,0001$) pour le sous-groupe de patients 70-74 ans.

Pour ce qui concerne le questionnaire (USP) portant sur l'intensité et la fréquence des symptômes urinaires, la probabilité d'avoir un score ≥ 1 est significativement plus faible dans le groupe HIFU (36 %) comparé au groupe PT (52 %) ; RR = 0,76 (95 %CI ; 0,70 – 0,83) p -value $< 0,001$ à 12 mois.

3.3.5.3. Fonction érectile : questionnaire IIEF-5 (*International Index of Erectile Function*)

L'évaluation de la fonction sexuelle à 12 mois, tous âges confondus, n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (P -value = 0,96). La comparaison des sous-groupes de même âge (70-74 ans), issus des deux groupes qui avaient conservé une fonction sexuelle avant tout traitement (IIEF > 15), indique une différence statistiquement significative en faveur d'HIFU pour le score IIEF-5 (12 [5 ;18] vs 7 [2 ; 14] $p < 0,001$) et pour la différence (entre l'inclusion et à 12 mois) intra-groupe (-8 [-15 ; -2] vs -13 [-18 ; -9] $p < 0,001$). Par ailleurs, à 30 mois, pour ceux qui avaient à l'inclusion un IIEF-5 > 15 , 60 % des patients du groupe HIFU (72-76 ans, 2 ans ½ après l'inclusion) ont des érections qu'ils considèrent normales à modérément altérées permettant les rapports sexuels.

3.3.5.4. Qualité de vie : score QLQC-30

L'évaluation de la qualité de vie par la médiane du score QLQC-30 (*Summary score*) à 12 mois indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre HIFU et PT (93,6 [86,7 ; 97,4] vs 96,2 [90,5 ; 99,5] $p = 0,3$). A 30 mois, le score QLQC-30 était de 92,5 [85,4 ; 97,4] vs 96,2 [90,6 ; 100] (p value non renseigné).

3.3.5.5. Complications immédiates ou retardées

Pour les 3 328 patients traités dans le groupe G1 (HIFU en première intention), 676 événements indésirables graves (EIG) ont été déclarés.

Tableau 12 : Evènements indésirables totaux

IEG /patients traités	1 ^{ère} intention (G1) / Nombre EIG / patients traités (% EIG / patients)
Groupe HIFU	471 / 1 967 (24 %)
Groupe prostatectomie	205 / 1 361 (15 %)
Total	676 / 3 328 (20,3 %)

Pour l'ensemble des EIG déclarés (20 %) dans le groupe de patients traités en première intention, on note 44 % des cas « attendus » (300 / 676) et 2 / 663 (0,3 %) de cas « non attendus », imputables au groupe HIFU (endocardites infectieuses).

Tableau 13: Pourcentage d'EIG imputables à l'étude par rapport au nombre de patients traités, répartis par type de troubles, par groupe et par groupe

EIG imputables aux traitements de l'étude	HIFU (1 967 patients traités)	Prostatectomie (1 361 patients traités)	Significativité statistique
Rétention / sténose / débris	9,86 %	1,46 %	NR
Infections urinaires	1,52 %	1,46 %	NR
Blessures ou complications de procédures	0,15 %	3,74 %	NR

EIG imputables aux traitements de l'étude	HIFU (1 967 patients traités)	Prostatectomie (1 361 patients traités)	Significativité statistique
Hématurie	0,86 %	0,58 %	NR
Traitement de l'incontinence	0,45 %	0,80 %	NR
Infections	0,45 %	0,73 %	NR
Troubles cardiovasculaires	0 %	0,29 %	NR
Troubles génitaux	0 %	0,14 %	NR
Respiratoires ou thoraciques	0 %	0,07 %	NR
Coliques néphrétiques	0,05 %	0 %	NR
Fistules	2 (2 uro-digestives)	8 (7 urinaires et 1 digestive)	NR

Parmi l'ensemble de ces EIG, les troubles urinaires sont les plus fréquents, en majorité des retentions urinaires du groupe HIFU (9,8 %). Les dix cas de fistules déclarés sont majoritairement urinaires. Concernant l'incontinence urinaire postopératoire, les taux d'incontinence sévère conduisant à une intervention réparatrice sont inférieurs à 1 % dans chaque groupe.

La répartition par groupe (EIG / patients traités) ne met pas en évidence de risque accru lié au traitement HIFU par comparaison au groupe prostatectomie totale ; de fait, selon les auteurs, les complications sont de nature très différente car les interventions sont très différentes (test de comparaison non renseigné).

Tableau 14 : Nombre d'EIG de grade Clavien-Dindo > IIIa, imputables aux traitements de l'étude

	HIFU, 1 967 patients	Prostatectomie, 1 361 patients
Grade IIIb	46	23
Grade IVa	6	5
Grade IVb	0	1
Grade IVd	2	0
Total	54	29

Les EIG de grades supérieurs à IIIa dans la classification de complications chirurgicales de Clavien-Dindo n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes de primo-traitements : 2,74 %, dans le groupe HIFU *versus* 2,13 % dans le groupe prostatectomie ($p = 0,26$).

Synthèse de l'analyse de la cohorte HIFI-1

1. Le traitement par HIFU a été réalisé dans 90 % des cas avec le dispositif Focal One®, et dans les 10 % restant avec l'Ablatherm®. La procédure était réalisée sous rachianesthésie accompagnée d'une sédation, ou sous anesthésie générale (les proportions respectives des modalités d'anesthésie n'ont pas été renseignées). La durée médiane de l'intervention était de 83 min [65 ; 105]. Les traitements associés étaient détaillés : 71 % des patients du groupe HIFU avaient bénéficié d'un geste de désobstruction prostatique par résection transurétrale de la prostate avant le traitement par HIFU, et 8 % des patients avaient bénéficié d'une incision cervicoprostatique pré-HIFU ; une deuxième session de HIFU a été réalisée chez

106 patients (5 %), et une préservation des bandelettes a été effectuée chez 42 % patients (862 / 1 801 patients) dont 505 bilatérales, soit 28 %.

2. La prostatectomie totale a été faite par voie ouverte chez 189 patients (14 %), par voie laparoscopique chez 370 patients (28 %), et par voie laparoscopique robot-assistée chez 779 patients (58 %). La durée médiane de l'intervention était de 175,5 min [125 ; 214]. Des marges positives ont été retrouvées chez 347 patients (26 %).
3. La survie sans traitement de rattrapage (SSTR) à 30 mois était de (90,1 %) dans le groupe HIFU comparé au groupe PT (86,8 %). Le risque de survenue de traitement de rattrapage est plus faible pour HIFU comparé à RP, avec un HR = 0,76 IC95 % [0,62 – 0,93], p = 0,008.
4. Le taux de survie globale dans le groupe de traitement HIFU et PT était de 97,1 % vs 99,4 % respectivement à 30 mois, et la survie spécifique était de 100 % dans les deux groupes de traitements.
5. Les effets secondaires rapportés correspondaient à des définitions standardisées.
6. Les effets secondaires invalidants à long terme (au-delà de 12 mois) étaient l'incontinence et l'impuissance.
 - La continence (zéro fuites vs au moins une fuite par jour) à 12 mois était significativement meilleure pour le groupe HIFU vs le groupe PT (respectivement 64 % vs 53 %, p < 0,001 ; 67 % vs 60 %, p < 0,0003). Les taux d'incontinence urinaire sévère postopératoire conduisant à une intervention réparatrice sont inférieurs à 1 % dans chaque groupe. Concernant l'évaluation de l'incontinence urinaire à l'effort, le score à 12 mois était significativement moins dégradé pour HIFU vs PT (p < 0,0001) tous âges confondus.
 - L'évaluation de la fonction sexuelle à 30 mois dans le sous-groupe (72-76 ans), pour ceux qui avaient à l'inclusion un IIEF-5 > 15, 60 % des patients du groupe HIFU ont des érections qu'ils considèrent normales à modérément altérées permettant les rapports sexuels. La comparaison des sous-groupes de même âge (70-74 ans) entre deux groupes qui avaient conservé une fonction sexuelle avant tout traitement (IIEF > 15), indique une différence statistiquement significative en faveur d'HIFU, p < 0,001.
7. Les désordres rectaux intestinaux ne sont pas rapportés en dehors des dix cas de fistules (HIFU = 2 / 1963 ; PT = 8 / 1361).
8. Aucune complication systémique grave imputable au traitement par HIFU n'était rapportée. Pour l'ensemble des EIG déclarés (20 %) en première intention, on note 44 % des cas « EIG attendus » (300 / 676) et 0,4 % (3 / 663) des cas « EIG non attendus », imputables au groupe HIFU.
9. Les complications péri-opératoires étaient dominées par la rétention vésicale pour sténose urétrale, ou débris nécrotique (10 % HIFU vs 1,5 % PT), et l'infection urinaire (sans définition précise, fébrile ou non) a été observée dans environ 1,5 % des cas pour les deux groupes. La durée du sondage vésical (par sonde ou cathéter sus pubien) n'a pas été rapportée.
10. Les répercussions sur la qualité de vie ont été rapportées, aucune différence significative entre les deux groupes de traitement n'est relevée à 12 mois (p = 0,3).
11. Le score médian IPSS de qualité de vie liée aux symptômes urinaires à 12 mois était à 1 (ce qui correspond à l'état satisfait) dans les deux groupes de traitement.

3.4. Présentation des résultats de la cohorte HIFI-2

3.4.1. Caractéristiques des patients en situation de rattrapage

Dans la cohorte HIFI-2, 545 patients en situation de rattrapage ou *salvage* « s » (HIFU : 531, sPT : 14) ont été inclus dans 32 centres ; parmi ces patients, dix-huit patients ont été exclus de l'analyse. Les effectifs de l'analyse sont inférieurs aux nombres initialement prévus dans le protocole. Selon les auteurs, le faible nombre des patients du bras prostatectomie peut être justifié par le fait que cette intervention n'est presque plus pratiquée, excepté en cas de récurrence chez un patient « jeune », par ailleurs, les RT prostatiques sont assez rares avant 60 ans.

L'âge médian est de 75,2 vs 66,5 ans respectivement pour l'HIFU et la sPT, et 60 % des patients du groupe HIFU avaient une espérance de vie de plus de 10 ans au moment du traitement de rattrapage.

La valeur de PSA pré-thérapeutique (2^{ème} ligne de traitement) médian est de 4,52 [3,08 ; 7] vs 4,82 ng/ml [4,24 ; 8,42] respectivement pour HIFU et PT.

Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques des patients dans les deux groupes de traitement

Caractéristiques des patients en situation de rattrapage	HIFU	Prostatectomie
Âge	75,2 ans	66,1 ans
Gleason score ≤ 6	18 %	7 %
Gleason score (GG2 3 + 4 = 7)	27 %	14 %
Gleason score7 (4 + 3)	22 %	14 %
Risque faible d'Amico	16 %	7 %
Risque intermédiaire d'Amico	56 %	43 %
Taux médian de PSA	4,52 ng/ml	4,82 ng/ml

3.4.2. Caractéristiques des traitements

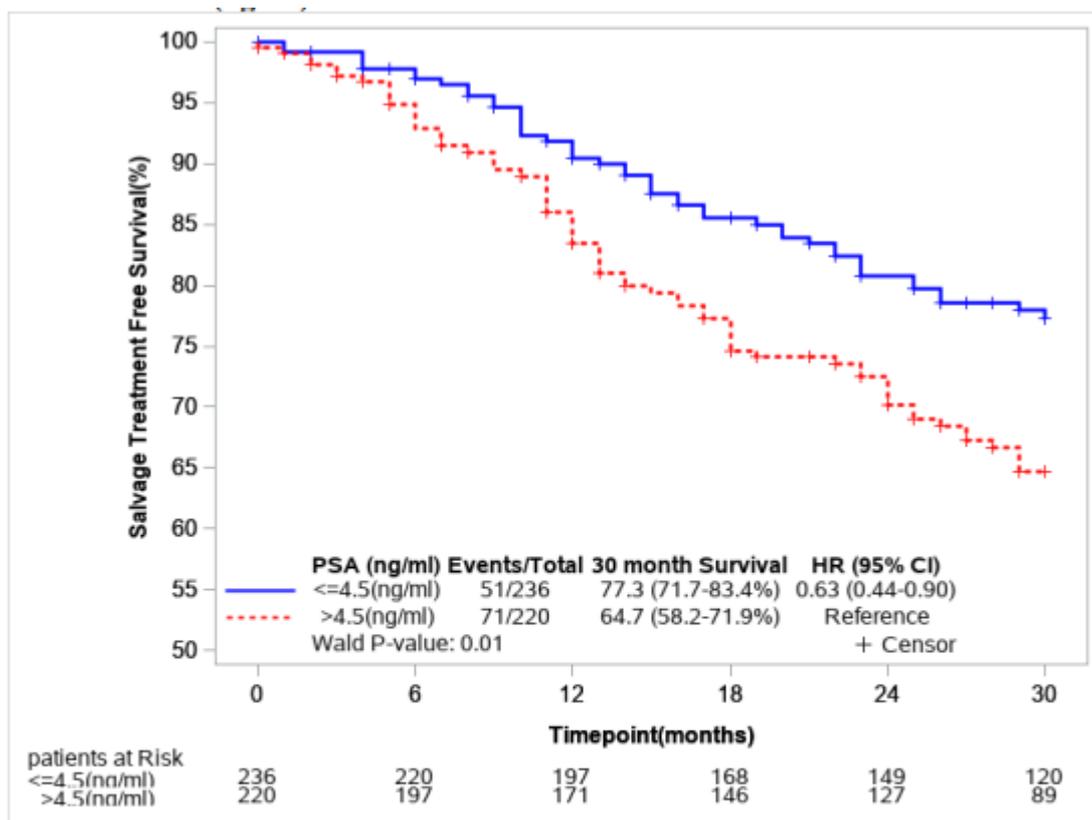
La dose moyenne de RT et le délai moyen entre la RT et l'HIFU de rattrapage ont été jugées non exploitables par les auteurs. Le volume moyen (écart-type) de la prostate avant HIFU était de 19 ml (14,2 ; 24,3), et le volume traité était de 13,7 ml (9,95 ; 19), et le rapport volume traité / mesuré était de 77,45 (54,45 ; 99,35). Le nombre total de séances d'HIFU : 543 (519 pts = 1 séance ; 12 pts = 2 séances).

3.4.3. Critère de jugement principal

3.4.3.1. Le taux de survie sans récurrence

La durée médiane du suivi des patients après HIFU de rattrapage était d'au moins 30 mois.

Le très faible nombre (N = 14) de prostatectomies totales de rattrapage (sPT) n'autorise aucune comparaison valable. Il s'agira donc pour la cohorte HIFI-2 d'une analyse descriptive des résultats du groupe HIFU.



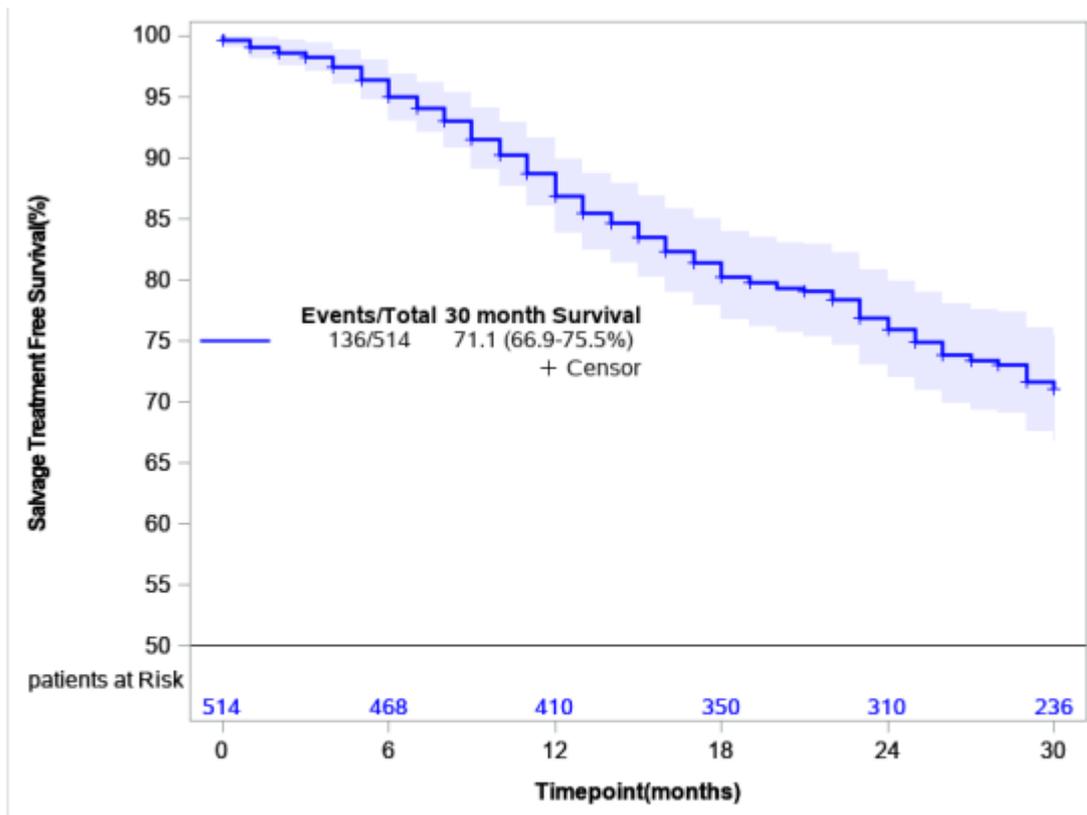
	Event/Total	Survival Estimates (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
PSA (ng/ml)				0.01
≤4.5	51/236	77.3 (71.7-83.4%)	0.63 (0.44-0.90)	
>4.5	71/220	64.7 (58.2-71.9%)	Reference	

Le risque d'hormonothérapie palliative est significativement plus élevé pour les patients ayant un PSA pré-HIFU supérieur à 4,5 ng/ml (33 % vs 22 % ; $p < 0,01$).

Le critère de la mise en route du traitement hormonal était l'élévation secondaire du PSA en l'absence d'une deuxième indication d'HIFU et/ou l'apparition d'une extension à distance. La probabilité de survie sans hormonothérapie chez les patients ayant un PSA $\leq 4,5$ ng/ml avant traitement de rattrapage par HIFU est associé à un HR de 0,63 [0,44 - 0,90] ; $p = 0,01$).

3.4.3.2. Taux de traitement de rattrapage

Concernant le taux de traitement de rattrapage, au moins 50 % (224 / 531 patients) de la population HIFU a un PSA trop élevé ($> 4,5$ ng/ml) par rapport au standard de Phoenix qui fixe la récurrence biologique après RT à PSA nadir + 2.



Treatment arm	Event/Total	Survival Estimates (95% CI)
Salvage HIFU	136/514	71.0 (66.9-75.5%)

La survie sans hormonothérapie palliative de 3^{ème} ligne à 30 mois est de 71 % (66,9 – 75,4 %) après HIFU.

3.4.4. Critères d'évaluation secondaires

3.4.4.1. Taux de récurrence

Le volume moyen (écart-type) de la prostate après l'HIFU de rattrapage était non renseigné ; un très faible nombre de biopsies de contrôle a généralement été effectué pour évaluer le contrôle local du cancer de la prostate ; selon les auteurs, à ce stade, la décision se fait sur l'élévation de PSA voire TEP TDM car le risque de lésion à distance est élevé.

Concernant le score de Gleason, 45 % des récurrences post-RT sont classées ≤ 7 (3 + 4). Les patients ayant un score de Gleason 7 (3 + 4) ont un taux de contrôle local après HIFU de 85 % à 30 mois sans traitement hormonal. Ce taux chute à 54 % pour les scores qualifiés de 9 et 10. Le risque de l'hormonothérapie palliative est significativement supérieur pour les patients ayant un score de Gleason pré-HIFU supérieur à 7 (3 + 4), test de proportion : 17,4 % vs 36,5 %, $p < 0,001$.

Le PSA médian après HIFU était de 0,66 ng/ml à 12 mois et 1,02 ng/ml à 30 mois ; d'où une progression de 28 % de récurrences biologiques.

3.4.4.2. Survie spécifique et survie globale

La survie globale est de 96,7 %, dont un décès spécifique, après HIFU.

Les survies sont de 100 % après sPT.

3.4.5. Evaluation de la tolérance

3.4.5.1. Les résultats fonctionnels : scores IPSS

Sur le plan fonctionnel, le score IPSS médian était à 6 [2 ; 11] à l'inclusion. Il était à 7 [3 ; 12] au-delà de 12 mois après HIFU de rattrapage. Soixante-dix-sept pour cent des patients se disent satisfaits de leur situation mictionnelle à 30 mois, contre 85 % à l'inclusion. A 30 mois, le score qualité de vie de l'IPSS médian était de 2,2.

3.4.5.2. Le score d'incontinence urinaire (ICS)

A l'inclusion, 19 % des patients ont signalé une incontinence urinaire. A 12 mois après HIFU, 58 % sont continents, 24 % ont rarement une fuite à l'effort et 12 % une incontinence sévère ; 16 % considèrent qu'ils ont une gêne importante et utilisent au moins deux protections par jour.

Après sPT, le taux d'incontinence est globalement plus élevé mais le nombre très faible de données ne permet aucune comparaison.

3.4.5.3. Le score IIEF-5

A l'inclusion, 15 % des patients avaient un IIEF > 15 après radiothérapie initiale. A 12 mois après HIFU, 7 % ont un IIEF préservé, et 7 % un trouble de l'érection modéré. Soixante-douze pour cent ont un taux ininterprétable, qui signifie l'absence de relation sexuelle pour diverses raisons (dysfonction érectile, libido, perte d'intérêt, défaut de partenaire, ...).

Les taux de préservation de la fonction érectile après sPT sont très faibles (pas de comparaison possible).

3.4.5.4. Qualité de vie : EORTC-QLQC-30, IPSS QOL

A l'inclusion, le *summary score* médian QLQ-C30 était de 91,6 [84,4 ; 96,8]. A 12 mois après HIFU, ce score est inchangé : 91,7 [84 ; 96,4]. La qualité de vie est donc préservée après HIFU.

A 30 mois, le score médian de qualité de vie de l'IPSS est de 2,2.

3.4.5.5. Complications immédiates ou retardées

En résumé, pour l'HIFU, 192 / 531 (36,1 %) EIG ont été enregistrés : 124 attendus, 68 non attendus :

- quatre-vingt-seize non imputables, dont dix-huit décès non imputables et un décès spécifique ;
- quatre-vingt-seize EIG imputables à l'étude (18 %), dont cinq fistules urinaires et deux uro-digestives, dont une minime persistante ;
- un EIG non attendu, lié à l'étude et résolu avec séquelle (pelvi-péritonite après HIFU ayant nécessité une colostomie) ;
- taux de complications Clavien-Dindo $\geq 3a$: $19 / 531 = 3,57 \%$, légèrement supérieur au taux de traitement en première ligne.

Concernant la sPT, on constate 100 % d'EIG.

Synthèse de l'analyse de la cohorte HIFI-2

Dans l'étude HIFI-2, la comparaison entre les deux groupes de traitement en deuxième intention s'avère impossible au regard des données recueillies. En effet, l'acte référent prostatectomie totale de rattrapage n'étant presque plus pratiqué (âge et conséquences fonctionnelles), l'effectif entre les deux groupes est fortement déséquilibré : HIFU 543 vs PT14 cas (inclus en 5 ans). L'objectif

principal de l'étude HIFI 2 était la comparaison des données de survie sans escalade thérapeutique (hormonothérapie) entre les deux groupes de traitement. Cette comparaison n'étant pas possible, les résultats du traitement par HIFU en deuxième intention sont présentés uniquement à titre descriptif.

1. Les modalités de traitements par HIFU sont similaires à celles décrites dans HIFI-1 : 82 % des traitements ont été réalisés par Focal one® et 18 % par l'Ablatherm®.
2. La survie sans hormonothérapie palliative de 3^{ème} ligne à 30 mois est de 71 % (66,9 - 75,4 %) après HIFU.
3. La probabilité de survie sans hormonothérapie chez les patients ayant un PSA < 4,5 ng/ml avant traitement de rattrapage par HIFU est associé à un HR de 0,63 [0,44 - 0,90] (p = 0,01).
4. Concernant la tolérance : 36,1 % EIG ont été enregistrés dont cinq décès non imputables aux traitements de l'étude, 96 EIG imputables à l'étude (18 %) : mise en œuvre du traitement HIFU : sept fistules ; 68 EIG non attendus, 77 % des EIG sont liés à des problèmes obstructifs transitoires. Taux de complications Clavien-Dindo : 3a : 3,75 %.
5. Sur le plan fonctionnel, à 12 mois après HIFU de rattrapage, l'IPSS médian = 7 ; à 30 mois, le score qualité de vie IPSS QdV médian = 2,2. A 12 mois, 12 % des patients présentent une incontinence sévère ; 16 % considèrent qu'ils ont une gêne importante et utilisent au moins deux protections par jour.

4. Consultation des parties prenantes

Les Conseils nationaux professionnels (CNP) de radiologie, d'oncologie (radio-oncologues), d'urologie ainsi que les anesthésistes ont participé en répondant aux questionnaires. En revanche, les associations de patients « La Ligue nationale contre le cancer » et l'Association nationale des malades du cancer de la prostate (ANAMACaP) n'ont pas donné suite aux questionnaires. Une analyse systématique des réponses détaillées des professionnels (cf. réponses *in extenso* en Annexe 3) a été effectuée, suivie d'une synthèse des points clés. Cette synthèse vise à mettre en lumière les points d'accord et de désaccord entre les diverses parties prenantes impliquées.

4.1. Position des professionnels de santé

4.1.1. Protocole de recherche de l'étude HIFI

Selon les parties prenantes, notamment les radio-oncologues et les urologues, bien que l'étude HIFI ait été réalisée conformément au protocole validé dans le cadre du forfait innovation, il n'en demeure pas moins qu'elle présente des limites inhérentes à sa méthodologie et au plan d'analyse de l'étude HIFI-1 d'une part, et aux critères d'évaluation, notamment carcinologiques, d'autre part. Des observations ont été formulées en ce qui concerne les critères d'éligibilité et la mise en route du traitement par HIFU. Ces commentaires portent notamment sur le biais de sélection lié à l'âge, avec une disparité d'environ 10 ans entre les deux groupes, l'absence d'un groupe de comparaison traité par « radiothérapie externe » et la durée médiane de suivi très courte (30 mois). Cette durée, compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie, est considérée comme très faible et pose un défi majeur dans l'interprétation globale des données.

Les auteurs de l'étude rappellent le contexte de l'étude, dont le protocole a été défini à l'époque en collaboration avec les sociétés savantes concernées, puis validé par la Haute Autorité de santé, conformément à l'article L. 165. -1-1 du Code de la sécurité sociale. Les limites consenties par la HAS incluaient notamment :

- une limite inférieure d'âge pour le traitement à l'étude dans un souci de sécurité carcinologique, mais excluant ainsi toute possibilité de randomisation ;
- une durée de suivi de 30 mois imposée par le contexte de prise en charge du forfait innovation et par les risques de pertes de suivi et d'informations dans le temps, compte tenu de l'âge des patients, mais permettant néanmoins de fournir des résultats dans un délai raisonnable.

4.1.2. Analyse des données de l'étude HIFI

L'ensemble des parties prenantes a exprimé un avis favorable quant à l'exhaustivité des données collectées, les jugeant conformes aux données établies et exemptes de tout biais de sélection.

4.1.2.1. Limites soulignées par les PP

Cependant, les radio-oncologues regrettent l'absence d'une évaluation des autres options alternatives en situation de rattrapage. En effet, seule la prostatectomie totale a été considérée comme une alternative, excluant ainsi la curiethérapie, la radiothérapie stéréotaxique et la cryothérapie. Il est important de souligner que les deux dernières alternatives font actuellement l'objet de protocoles de recherche et se situent donc en dehors du champ de notre évaluation.

En traitement HIFU de première intention, après analyse des caractéristiques des patients inclus, les radio-oncologues soulignent que 38 % des patients présentaient un risque faible, justifiant ainsi

une surveillance active. Selon eux, le groupe de comparaison aurait dû être constitué de patients sous surveillance active, étant donné le risque très faible d'évolution de la maladie. Les urologues recommandent au regard de ce même constat que le traitement de première intention soit idéalement réservé aux patients présentant un adénocarcinome de risque intermédiaire favorable, étant donné que la surveillance semble plus adaptée pour les risques faibles.

Par ailleurs, dans le groupe ayant subi une prostatectomie, le taux élevé de marges positives, atteignant 26 %, chez des patients initialement tous classés en cT2 et présentant un risque faible, soulève des préoccupations importantes quant à la sélection des patients et/ou à l'expertise chirurgicale. Cette observation est particulièrement défavorable au groupe prostatectomie. Étant donné le volume significatif de prostatectomies réalisées dans les centres, les critères de sélection des patients inclus dans l'étude restent ambigus, laissant ainsi subsister des doutes sur la qualité du groupe de comparaison.

Selon les urologues, enfin, il est nécessaire d'engager une discussion sur le rôle de l'IRM pour une meilleure identification des patients susceptibles de bénéficier de cette technique. Des considérations essentielles telles que le volume prostatique, le volume tumoral et la localisation de la tumeur devrait notamment faire l'objet de discussions approfondies.

En situation de rattrapage, les radio-oncologues soulignent que l'initiation de l'hormonothérapie demeure très subjective, ce qui altère l'interprétation des résultats, dépendant de la valeur de PSA choisi ou de son temps de doublement. Pour les urologues, dans ce contexte, le pronostic et les complications potentielles telles que les fistules et les troubles urinaires nécessitent une évaluation rigoureuse avant d'entreprendre tout traitement.

4.1.2.2. Efficacité (survie et tolérance) et utilisation clinique

Efficacité

Les parties prenantes urologues et radio-oncologues ont discuté les limites de l'évaluation de la balance bénéfiques/risques (efficacité/tolérance) de l'HIFU dans le cadre d'une étude non randomisée, évaluant la survie sans récurrence à 30 mois comme critère primaire d'efficacité, dans des conditions de non-infériorité. Selon eux,

- la durée de suivi demeure restreinte, posant ainsi une limite à la compréhension à long terme des résultats ;
- le nombre de patients ayant subi une prostatectomie est inférieur à celui initialement prévu, ce qui peut affecter la robustesse des conclusions ;
- le critère de survie sans traitement de rattrapage a suscité des interrogations de la part de l'ensemble des parties prenantes. Ce critère ne correspond pas à une survie sans récurrence, car des cas de récurrence biochimique peuvent se produire sans qu'un traitement de deuxième ligne soit immédiatement proposé. Dans le groupe prostatectomie totale, 132 sur 1 361 patients ont présenté une récurrence biologique, soit 10 %, tandis que 180 patients ont reçu un traitement de rattrapage. Certains patients ont donc été traités sans récurrence biologique prouvée, ce qui ne correspond pas à la pratique courante. En outre, concernant les critères de traitement de rattrapage, les traitements pris en compte sont indiqués comme étant la prostatectomie, l'hormonothérapie et la radiothérapie. Cependant, 23 patients ont subi un deuxième HIFU sans biopsie de contrôle, et 83 patients ont eu un deuxième HIFU avec une biopsie positive après la première HIFU, soit un total de 106 patients. Le traitement de rattrapage a ainsi été instauré non pas chez 203 patients, mais chez 309 patients, soit 16 %, contre 13,4 % dans le groupe prostatectomie. Cela modifie significativement la présentation des résultats de non-infériorité sur le critère de survie sans traitement de rattrapage ;

- de plus, selon les urologues, la sélection du critère de Phoenix pour définir la récurrence après HIFU, plus favorable à la technique que les critères de Stuttgart (Nadir + 1,2 ng/ml), introduit une nuance dans l'évaluation, avec un risque de diagnostic de récurrence différée.

Ces éléments soulignent la nécessité d'une approche critique dans l'interprétation des résultats et mettent en lumière les aspects susceptibles d'influencer la validité des conclusions tirées de l'étude.

En situation de rattrapage, les radio-oncologues soulignent que l'analyse apparaît plus cohérente avec d'autres données publiées, suggérant que l'HIFU pourrait avoir une place dans cette situation clinique. L'absence de comparateur est compréhensible, compte tenu de la diversité des pratiques et des situations cliniques. Cependant, selon les urologues, l'étude HIFI ne fournit pas des données de haut niveau de preuve permettant de positionner l'HIFU comme une option de prise en charge dans cette indication.

Les complications péri-opératoires étaient jugées comparables aux traitements radicaux selon les urologues ; cependant, des incertitudes à long terme persistent quant à l'évaluation carcinologique. En revanche, les radiologues soulignent une toxicité significative de l'HIFU, comme en atteste le taux de 26 % de port de protection urinaire à 12 mois après l'HIFU, présenté dans l'étude HIFI-1. De plus, afin de minimiser les problèmes urinaires, 79 % des patients ont subi un geste de désobstruction urinaire avant l'HIFU. Malgré ces mesures, 10 % ont tout de même présenté une rétention / sténose / débris nécessitant une intervention médicale (grade 2-3). Les auteurs de l'étude HIFI rappellent que des résultats fonctionnels significatifs, en particulier dans quatre des cinq domaines de l'*International Continence Society* (ICS), sont en faveur de l'HIFU. Cependant, ils soulignent que la différence d'âge d'environ 10 ans, qui est statistiquement significative, joue en défaveur du traitement testé. Cette mise en contexte souligne l'importance de prendre en compte les caractéristiques démographiques et physiologiques de la population étudiée lors de l'évaluation des résultats fonctionnels. Elle met en évidence l'influence significative de l'âge sur les complications et les résultats fonctionnels, suggérant que la comparaison des effets indésirables et des résultats fonctionnels entre les groupes devrait être interprétée avec une considération particulière de cette différence d'âge.

Indications potentielles de l'HIFU

Selon les radio-oncologues les données de l'étude HIFI-1 ne fournissent pas une base solide en faveur de l'inscription de l'HIFU comme traitement de première intention du cancer de la prostate. Ils considèrent que l'HIFU n'améliore pas le contrôle tumoral, comme en témoigne le taux de récurrence biochimique dépassant les 25 % pour l'HIFU, comparé à 10 % pour la prostatectomie. Par ailleurs, les radio-oncologues expriment des inquiétudes quant à une mise en œuvre immédiate de la technique, avec des données de qualité insuffisante, soulignant le risque de modifier les parcours de soins et la prise en charge des patients. Ils critiquent également l'absence de documentation sur les traitements ultérieurs et leurs effets secondaires par rapport à un traitement initial sans HIFU.

Plusieurs points problématiques liés au traitement de première intention n'ont pas été abordés dans cette étude :

- le traitement des échecs après HIFU, qui représente plus de 25 % des patients en 2,5 ans, notamment la possibilité d'opérer les patients sans risque, de même que le risque additionnel lié à la radiothérapie dans ce contexte ;
- l'impact global de l'introduction de l'HIFU dans le parcours de soins. Il est question de savoir si les patients initialement sous surveillance active vont basculer vers l'HIFU, compte tenu du pourcentage élevé de patients dans l'étude HIFI-1 qui relèvent de cette option ;
- la nécessité d'une étude coût/efficacité, incluant les modalités de suivi, notamment les biopsies de contrôle après HIFU, est soulignée. Considérer l'HIFU comme une option de traitement en dépit des limites notées dans ce rapport (étude non randomisée, suivi court, population mal

sélectionnée, efficacité surestimée), soulève, selon les radio-oncologues, des inquiétudes quant au risque de perte de contrôle tumoral et à une dégradation de la qualité globale des soins.

Selon les urologues, il est important d'apporter une valorisation aux parcours de surveillance active pour mieux évaluer la place de l'HIFU, dont l'utilité en première intention n'a toujours pas été démontrée, par rapport à une surveillance active avant un traitement standard. Les urologues mettent en avant l'importance de restreindre l'utilisation de l'HIFU en première intention curative à des populations soigneusement sélectionnées, notamment celles présentant un risque intermédiaire favorable et ayant plus de 70 ans. Ils soulignent la nécessité d'un encadrement plus strict des indications, en particulier pour les adénocarcinomes prostatiques de faible risque.

Selon les anesthésistes, aucune opposition particulière n'est exprimée quant à la diffusion de cette technique, sous réserve de son efficacité à moyen terme.

Selon les auteurs de l'étude HIFI, le traitement par HIFU en première intention est une nouvelle voie thérapeutique qui vient s'insérer entre la surveillance et des traitements radicaux qui sont eux-mêmes des traitements de rattrapage potentiels après HIFU. La comparaison vis-à-vis de ces traitements a donc ses limites. L'HIFU constitue en ce sens une désescalade thérapeutique, en particulier par rapport à la prostatectomie dont on sait que, à long terme, elle n'apparaît utile qu'une fois sur six chez les patients de plus de 65 ans au stade T2.

En ce qui concerne **l'utilisation du traitement par HIFU en tant que solution de rattrapage**, les parties prenantes ont retenu son indication chez les patients traités initialement par radiothérapie externe pour une tumeur localisée, présentant une récurrence biologique et locale et ne présentant aucune extension ganglionnaire ou métastatique. Cependant, compte tenu de l'absence de traitement standard dans cette indication, cette approche devrait être accompagnée d'une évaluation des autres options disponibles dans cette situation, telles que la curiethérapie à haut et bas débit, la radiothérapie stéréotaxique et la cryothérapie. Les PP soulignent également la nécessité de mettre en place un registre national des traitements locaux de rattrapage afin d'obtenir une vue d'ensemble des traitements utilisés et d'évaluer leurs balances bénéfice/risque.

En ce qui concerne **la description des conditions techniques de l'HIFU**, les anesthésistes notent que la procédure de traitement par HIFU ne semble pas présenter de problèmes particuliers du point de vue de l'anesthésie-réanimation, que ce soit en termes de complications tant per-opératoires que post-opératoires incluant la durée d'anesthésie, la tolérance du geste et le risque hémorragique. Par ailleurs, il n'y a pas de spécificité de prise en charge anesthésique identifiée pour l'HIFU. Les radio-oncologues soulignent que tout au long du rapport, l'HIFU est mentionné comme un traitement mini-invasif. Néanmoins, étant donné que 80 % des patients ont subi une résection de la prostate (ou une incision cervicoprostatique) avant l'HIFU, il serait plus précis de décrire l'évaluation comme portant sur le couple « résection de prostate + HIFU ». A ce sujet, les anesthésistes précisent qu'en cas de choix d'une anesthésie locorégionale, la durée de l'intervention est limitée par la durée d'action de la rachianesthésie. L'association à une résection endoscopique peut faire craindre le dépassement de la durée d'action de l'anesthésie locorégionale et nécessiter une anesthésie générale en cours de procédure, ou une interruption de celle-ci en cas de contre-indication à l'anesthésie générale. Par ailleurs, les urologues soulignent que l'apex prostatique doit être parfaitement identifié pour respecter une marge de sécurité entre les zones du tir et le sphincter urinaire. Les radiologues soulignent que tout remboursement de l'acte HIFU devrait prendre en compte le fait qu'il implique un travail supplémentaire pour le radiologue, notamment le contournage de la prostate et des lésions suspectes.

4.2. Position des associations de patients

En l'absence de réponses des associations de patients aux questionnaires, ce chapitre se fonde sur le guide d'informations du NICE, élaboré avec la collaboration des usagers, des patients et des associations de patients. L'objectif était d'explorer les données probantes sur la sécurité et l'efficacité relative de la thérapie focale par HIFU dans le cancer localisé de la prostate, en prenant en compte la perspective directe de la personne touchée par les recommandations formulées. Le guide d'informations destiné aux usagers et aux patients (40) indique que les preuves scientifiques concernant le traitement par HIFU sont jugées suffisamment sûres. Cependant, il est souligné qu'un manque de preuves suffisantes sur son efficacité conduit à la conclusion que cette procédure ne devrait être envisagée que dans le cadre d'une décision médicale partagée.

Les professionnels de santé impliqués dans cette prise en charge sont encouragés à expliquer aux patients les risques et les avantages de la procédure ainsi que la technique de réalisation. Ils devraient discuter des différentes options thérapeutiques, écouter attentivement les points de vue et les préoccupations des patients, et fournir davantage d'informations sur la procédure de soins. De plus, la famille ou les aidants peuvent être impliqués dans cette démarche en cas de besoin.

À la fin de cet entretien, il sera demandé au patient de prendre une décision éclairée (consentement) concernant la procédure. Cette approche met l'accent sur la transparence, l'implication du patient dans le processus décisionnel et la nécessité d'une décision partagée, basée sur une compréhension claire des risques et des avantages.

5. Discussion

Le présent rapport d'évaluation s'appuie sur les résultats de l'étude HIFI et sur les positions des parties prenantes.

Les principaux résultats d'efficacité

En première intention de traitement par HIFU, le calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN) de l'étude HIFI reposait sur la survie libre de récurrence à 30 mois et sur une borne de 5 % de non-infériorité, estimé à 85 % par les urologues auteurs de l'étude. Selon ces hypothèses et les risques consentis ($\alpha = 0,05$, unilatéral, et $\beta = 0,20$), le NSN prévu par groupe était de 1 900 sujets. En test de non-infériorité, à 30 mois, les experts ont jugé acceptable l'HIFU si la survie libre de récurrence est supérieure ou égale à [80 % - 82,5 %].

- ➔ **La survie sans traitement de rattrapage à 30 mois** du traitement initial par HIFU est estimée à 89,8 % et celle de la prostatectomie totale à 86,2 %. La probabilité ou le risque de survenue du traitement de rattrapage après HIFU est associé à un HR de 0,76 IC95 % [0,62 – 0,93], soit une diminution du risque de 24 % pour HIFU comparé à PT. Il convient de souligner que le critère de survie sans traitement de rattrapage ne traduit pas une absence de récurrence, et sa subjectivité complique la comparaison des données entre différentes études. Dans le groupe de prostatectomie totale de l'étude HIFI, certains patients ont reçu un traitement sans preuve formelle de récurrence biochimique, ce qui ne reflète pas la pratique clinique standard. De plus, l'inclusion de certains traitements de rattrapage, tels que le deuxième HIFU sans biopsie de contrôle ou le deuxième HIFU avec une biopsie positive post-première HIFU, peut exercer une influence significative sur les résultats de non-infériorité.
- ➔ **La récurrence tumorale, associée à un critère intermédiaire biochimique** prédictif d'une récurrence histologique en fonction du seuil adapté au traitement par HIFU, a également été évaluée. Si cette donnée est plus accessible, elle est néanmoins moins probante. A 30 mois de suivi, 25 % des patients traités par HIFU ont eu une récurrence biologique (PSA médian 0,34 ng/ml) vs 10 % pour les patients ayant subi une prostatectomie (PSA médian 0,01 ng/ml).
- ➔ **La survie spécifique après traitement** est un élément important à prendre en compte dans l'analyse des résultats. Selon les radio-oncologues, d'après les résultats de l'étude Protect (38) avec des patients présentant des tumeurs de risque similaire à celui de l'étude HIFI-1, la survie spécifique à 10 ans est de l'ordre de 99 % mais ce taux est le même pour le groupe sans traitement initial (surveillance active). De ce fait, l'évaluation de la survie spécifique à 2,5 ans dans l'étude HIFI ne fournit aucune information sur l'efficacité de l'HIFU, car même en l'absence de traitement la survie aurait été proche de 100 %. Il serait pertinent de prendre en compte ces éléments lors de l'interprétation des résultats de l'étude et de considérer en perspective d'autres critères de jugement, tels que la survie sans progression, la qualité de vie ou d'autres critères pertinents pour l'évaluation de l'impact clinique de l'HIFU en comparaison avec d'autres modalités de traitement.

Au regard de ces données d'efficacité, il est donc principalement attendu de l'HIFU une réduction des effets secondaires comparativement aux autres alternatives possibles de traitement.

En solution de rattrapage après radiothérapie externe, très peu d'alternatives sont proposées actuellement. La chirurgie est difficile en contexte de post-irradiation (41), elle est en pratique exceptionnelle, comme observée notamment avec l'étude HIFI-2. Le gain de survie potentiel serait cependant important avec un traitement de rattrapage, comme suggéré notamment par les résultats de l'étude HIFI-2 [la survie sans hormonothérapie palliative de 3^{ème} ligne à 30 mois est de 71 % (66,9 – 75,4 %)]

après HIFU], ou ceux de l'étude rétrospective multicentrique non comparative de Crouzet *et al.*, 2007 (37), et rendrait plus « acceptables » des effets secondaires possiblement sévères associés à toutes les modalités de traitement curatif. Ces effets secondaires sont par ailleurs d'autant plus probables que la dose d'irradiation a été importante (42, 43). A noter qu'aucune donnée concernant le traitement de RT et le délai moyen entre la RT et l'HIFU de rattrapage n'ont été renseignées dans l'étude HIFI-2.

L'intérêt du traitement par HIFU serait donc d'autant plus grand dans ce contexte que les alternatives curatives sont en pratique limitées. Cependant, en l'absence d'essais contrôlés, les études comparatives observationnelles dont l'étude HIFI-2 n'ont pas permis de comparer l'HIFU à la PT et de conclure à leur valeur ajoutée sur la base des critères d'efficacité clinique (survie, effets secondaires).

Selon les parties prenantes consultées, les indications d'un traitement curatif de rattrapage par HIFU pourraient cependant être restreintes à des patients sélectionnés, chez qui le bénéfice attendu sur la survie et les complications associées au traitement seraient importants. Afin de définir ces indications avec précision, un bilan d'extension à la recherche de micro-métastases par imagerie est essentiel pour écarter les formes extensives de la maladie qui seront peu influencées par un traitement local, comme rappelé par les urologues. Par ailleurs, compte tenu de la cardiotoxicité du traitement hormonal (44) et de l'existence d'un risque d'hormono-résistance, la place de l'HIFU avant mise en place d'un traitement hormonal pourrait être discutée.

Les principaux résultats de sécurité

Le second enjeu majeur du traitement du cancer de prostate par HIFU est sa tolérance. Il convient de rappeler que certaines complications sont spécifiques à l'HIFU et à la prostatectomie, du fait de la nature différente des deux interventions.

En première intention, les effets secondaires invalidants recueillis à long terme sont l'incontinence et l'impuissance. L'incontinence urinaire à l'effort, le score à 12 mois est significativement moins dégradé pour HIFU vs PT ($p < 0,0001$), tous âges confondus.

Pour la fonction érectile, la comparaison entre les sous-groupes de même âge (70-74 ans) qui avaient conservé une fonction sexuelle avant tout traitement (IIEF > 15), indique une différence statistiquement significative en faveur d'HIFU ($p < 0,001$).

Parmi l'ensemble des EIG, les troubles urinaires sont les plus fréquents, principalement des retentions urinaires et, dans une proportion moindre, des infections urinaires.

Les EIG de grades supérieurs à IIIa dans la classification de complications chirurgicales de Clavien-Dindo ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes de primo-traitements de l'étude HIFI : 2,74 %, dans le groupe HIFU *versus* 2,13 % dans le groupe prostatectomie.

La fistule recto-urétrale reste la complication la plus grave après traitement par HIFU. Son incidence varie de 0,1 % à 3 % dans l'étude HIFI, dans la littérature, elle est de 0,4 % dans la série de Crouzet *et al.* (37).

Les complications péri-opératoires dans l'étude HIFI sont dominées par la rétention vésicale pour sténose urétrale ou débris nécrotique (10 % HIFU vs 1,5 % PT), et l'infection urinaire est observée dans environ 1,5 % des cas pour les deux groupes (HIFU et PT). Dans la littérature, le « *sloughing* », qui est une nécrose du tissu prostatique post-HIFU, était surtout responsable d'obstructions sous-vésicales précoces (45).

L'évaluation des différents scores de tolérance et de qualité de vie, avant et après traitement par HIFU, montre une modification des résultats pour chacun des scores :

- l'IPSS médian à 12 mois relatif aux résultats fonctionnels et à la qualité de vie dans l'étude HIFI est normal (<7) ;

- l'ICS relatif à la continence urinaire est significativement moins dégradé à 12 mois pour les patients traités par HIFU tous âges confondus ; cependant, l'altération cliniquement pertinente de la continence, avec notamment le port de garnitures nocturnes et/ou diurnes, n'est pas différente ;
- l'IIEF5 relatif à la fonction érectile montre qu'à 12 mois, elle n'est pas différente tous âges confondus ;
- la qualité de vie a été évaluée par l'IPSS QoL. Les moyennes pré- et post-traitement révèlent que les patients étaient globalement satisfaits de leur fonction urinaire.

L'ensemble des données indique que les complications du traitement par HIFU en première intention curative ne sont pas plus fréquentes qu'avec la prostatectomie totale.

En seconde intention de rattrapage, concernant la tolérance évaluée dans l'étude HIFI, 36,1 % d'EIG ont été enregistrés ; 96 EIG (18 %) imputables à la mise en œuvre du traitement HIFU : sept fistules ; le taux de complications Clavien-Dindo 3a est de 3,75 %.

L'évaluation des différents scores de tolérance et de qualité de vie, avant et après traitement par HIFU, montre une modification des résultats :

- sur le plan fonctionnel à 12 mois après HIFU de rattrapage, l'IPSS médian est de 7, et 77 % des patients se disent satisfaits de leur situation mictionnelle à 30 mois ;
- le score médian d'IPSS, lié à la qualité de vie à 30 mois, est de 2,2 . A 12 mois, 12 % des patients présentent une incontinence sévère ; 16 % considèrent qu'ils ont une gêne importante et utilisent au moins deux protections par jour. Selon les auteurs de l'étude HIFI, l'association de l'âge et de l'HIFU non loin d'un sphincter fragilisé explique ce taux d'incontinence. Il existe une relation entre l'âge et le risque d'incontinence et une meilleure sélection des patients en fonction de leur espérance de vie, de la localisation de la récurrence et de leur état sphinctérien devrait permettre d'améliorer le rapport bénéfice/risque sur le plan de la continence urinaire ;
- pour ce qui concerne la fonction érectile, 12 mois après HIFU 7 % des patients présentent un trouble de l'érection modéré.

En situation de rattrapage, selon les auteurs de l'étude HIFI, les paramètres de réglage spécifiques des dispositifs permettraient de diminuer l'incidence des complications associées au traitement.

Les limites des données disponibles

Les données recueillies dans le cadre de l'étude HIFI sont d'un niveau intermédiaire de preuves. Une des principales limites des données comparatives (HIFU *versus* PT) figure le suivi trop court pour permettre d'évaluer correctement la survie spécifique et la survie sans métastase qui sont les standards recommandés par la FNLCC et l'AFU en 2001 pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement du cancer localisé de la prostate, avec respectivement un temps de suivi minimum respectivement de 15 et 10 ans pour la FNLCC et l'AFU.

A noter que c'est en conformité avec ces standards que les critères de jugement d'efficacité clinique du traitement par HIFU ont été définis et validés par la HAS dans le protocole de l'étude HIFI. Ces critères sont la survie (spécifique, sans métastase, sans récurrence ou progression tumorale, et/ou sans recours à un autre traitement) ainsi que les effets secondaires associés aux options curatives de référence (23).

Selon les résultats de l'étude de Gharzai *et al.* (2021), les critères cliniques intermédiaires basés sur l'échec biochimique et local ne sont pas des critères satisfaisants pouvant se substituer à la survie globale dans le cancer de la prostate localisé. La survie sans métastase est le seul critère de substitution identifié à ce jour pour la survie globale (46).

Ainsi, les exigences statistiques (hypothèses de supériorité ou de non-infériorité clinique, risques consentis) avec un recul nécessaire (≥ 10 ans) permettant d'observer les événements (survie globale ou spécifique), ne sont jusqu'à présent pas satisfaites dans la littérature relative au traitement par HIFU du cancer localisé de la prostate et expliquent le faible niveau de preuves disponibles.

Une autre limite importante concerne l'identification de nombreuses études prospectives optimisées par l'essor de l'IRM prostatique, la plupart comparant à la fois l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement total (toute la prostate est traitée) *versus* le traitement partiel (une partie de la prostate est traitée) ou *versus* le traitement focal (seule la zone de la prostate atteinte par le cancer est traitée) (47-49). Les nouvelles modalités de traitement, en particulier celles liées au paradigme de la thérapie focale, ne sont pas validées et devraient faire l'objet d'une évaluation initiale par comparaison directe aux alternatives existantes. Il s'agirait pour cela de définir une différence de risque absolu cliniquement significative afin de fixer des seuils pour des effets faibles, modérés et importants, et la manière dont ces seuils peuvent modifier les décisions cliniques.

Malgré des résultats a priori prometteurs montrant une efficacité comparable entre HIFU et PT et un profil d'effets secondaires potentiellement plus favorable pour l'HIFU, la valeur ajoutée du traitement par HIFU en première intention curative reste encore mal définie. En situation de rattrapage, en raison du peu d'alternatives curatives, de la sévérité du pronostic en l'absence de traitement curatif dans les formes encore localisées, et de la difficulté de mise en œuvre du traitement chirurgical de sauvetage, le traitement par HIFU pourrait trouver une place dans ce contexte.

6. Conclusion

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire a bénéficié depuis 2014 d'une prise en charge dérogatoire dans le cadre d'un forfait innovation. L'étude HIFI étant arrivée à son terme, l'objectif principal de cette réévaluation est de rendre un avis sur la prise en charge pérenne par l'Assurance maladie sur la base des résultats issus de cette étude.

Pour rappel, les objectifs de l'étude HIFI étaient de comparer l'efficacité du traitement HIFU (total ou subtotal) à la prostatectomie totale dans deux situations : i) pour les cancers traités en première intention, ii) pour les patients en récurrence après radiothérapie externe. L'enjeu principal de cette étude était la nécessité de disposer d'un recul suffisant pour décrire les conséquences en termes de survie.

Les questions posées étaient relatives à :

- l'évaluation de l'efficacité clinique du traitement, au travers de l'amélioration de la tolérance associée au traitement par HIFU comparé au traitement par prostatectomie totale, dans les conditions de non-infériorité sur la survie sans récurrence du traitement par HIFU par comparaison à la PT ;
- l'évaluation de la sécurité du traitement :
 - incidence des événements et complications spécifiques (opératoires, postopératoires à court terme), facteurs de risque et pronostic de ces événements.

Traitement par HIFU en première intention curative, le patient cible proposé par le demandeur AFU dans le cadre de l'étude HIFI est âgé de 70 ans ou plus, avec une espérance de vie supérieure à 5 ans (absence de comorbidité sévère), avec un cancer localisé de la prostate T1-2 à risque faible ou intermédiaire avec une valeur de PSA < 15 ng/mL⁻¹, et un score de Gleason ≤ 7 limité à la forme [3 + 4].

- Concernant le critère principal qui est la survie sans récurrence à 30 mois : les données de faible niveau de preuve suggèrent que le traitement par HIFU n'est pas inférieur à la prostatectomie totale pour ce critère de jugement. Le risque de traitement de rattrapage est plus faible pour HIFU comparé à la prostatectomie.
- La morbidité induite par l'HIFU est acceptable par rapport à la PT, avec une réduction significative du risque d'incontinence urinaire et de dysfonction érectile. Les complications péri-opératoires sont locorégionales, fréquentes (rétention et infection urinaires) et éventuellement sévères (fistule recto-urétrale).

L'ensemble de ces résultats doit néanmoins être interprété avec précaution au regard des limites identifiées dans l'étude HIFI et discutées ci-dessus (chapitre 5). Il convient de rappeler que l'efficacité du traitement a été jugée dans cette étude sur le critère de survie sans récurrence ou sans traitement de rattrapage, critère intermédiaire ne pouvant se substituer à la survie globale dans le cancer localisé de la prostate. Le niveau de preuve des données de non-infériorité du traitement par HIFU sur la survie est faible dans l'étude HIFI ; de même que le recul de 30 mois est insuffisant pour estimer avec précision chez les patients traités par HIFU, la survie globale, spécifique, sans métastase.

Sur la base des données disponibles, le rapport bénéfice/risque du traitement par HIFU en première intention curative ne peut pas être estimé.

Traitement par HIFU en rattrapage post-radiothérapie externe, le patient cible est âgé de plus de 70 ans, traité en première intention par radiothérapie externe pour une tumeur localisée, présentant une récurrence biologique (nadir + 2 ng/mL) et une récurrence locale (prouvée histologiquement avec un

délai minimum de 2 ans après la fin de la radiothérapie), ne présentant pas de d'extension locorégionale ni de métastases à distance.

- Le traitement de référence proposé est la prostatectomie totale de sauvetage, chirurgie difficile, accompagnée de complications fréquentes et sévères. En pratique courante, le traitement chirurgical de sauvetage est rarement proposé. D'autres alternatives moins invasives sont en cours d'évaluation (curiethérapie et cryothérapie de sauvetage).
- Dans ce contexte, très peu de données ont pu être recueillies dans le groupe prostatectomie de l'étude HIFI 2, ce qui n'a pas permis la comparaison entre les deux groupes de traitement.
- Les complications postopératoires du traitement par HIFU rapportées dans HIFI-2 sont locorégionales, fréquentes et sévères dans ce contexte. Les auteurs de l'étude HIFI considèrent que dans ce contexte, il est nécessaire d'adapter les paramètres de réglage spécifiquement au traitement de rattrapage et de préconiser la réalisation de l'acte au sein de centres experts comptabilisant des volumes d'activité importants afin de permettre la réduction de l'incidence et de la gravité de ces complications.
- Le niveau de preuve de l'efficacité clinique du traitement par HIFU dans la littérature est faible. Le bénéfice attendu (non démontré) sur la survie reste important dans ce contexte.

Sur la base des données disponibles, le rapport bénéfice/risque du traitement par HIFU en traitement de rattrapage ne peut pas être estimé. Il pourrait être favorable par comparaison avec le traitement hormonal seul.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la HAS considère que le traitement par HIFU

→ **Pourrait être proposé en première intention curative** à des patients :

- avec un cancer localisé de la prostate à risque intermédiaire ;
- âgés d'au moins 70 ans (\geq), avec une espérance de vie liée à l'âge et aux pathologies associées estimée supérieure à 5 ans ;
- demandeurs d'un traitement curatif, non-candidats aux solutions de référence actuelles, compte tenu de l'âge et/ou de comorbidités associées.

Cette description correspond en pratique au patient cible proposé par l'AFU, en référence aux patients traités dans l'étude HIFI. Les restrictions relatives à l'espérance de vie liée à l'âge et aux pathologies associées traduisent l'incertitude relative à la non-infériorité du traitement sur la survie par rapport aux alternatives curatives de référence.

→ **Pourrait être une option à proposer en seconde intention de rattrapage post-radiothérapie externe** à des patients :

- sélectionnés en fonction du bilan d'extension, qui présentent une récurrence biologique (nadir + 2 ng/mL) et une récurrence locale prouvée histologiquement avec un délai minimum de 2 ans après la fin de la radiothérapie, sans métastases à distance ;
- compte tenu du bénéfice attendu sur la survie et en l'absence d'alternative en pratique courante.

Cependant, la HAS souligne l'absence de données probantes sur la non-infériorité de l'efficacité à long terme en matière **de survie spécifique ou survie sans métastase**. Elle considère que des études prospectives comparatives bien menées et un suivi à long terme des patients demeurent nécessaires. Par ailleurs, la HAS souligne la nécessité de poursuivre le suivi de la pratique au travers du registre centralisé coordonné par l'AFU afin de recueillir des données à plus long terme, notamment carcinologiques et fonctionnels.

La HAS considère que le choix de réaliser un traitement par HIFU repose sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'ensemble des techniques disponibles et sur les incertitudes relatives à la valeur ajoutée de l'acte de traitement par HIFU, notamment sur la survie à long terme.

La HAS préconise la mise en place d'un système d'assurance qualité de procédures dédiées au traitement HIFU au sein des établissements de santé afin de standardiser les conditions de réalisation et les processus organisationnels.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/rapport_hifu.pdf
2. Ministère de la santé et de la prévention. Le forfait innovation. Mise à jour 17.03.23 [En ligne]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2023.
<https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/forfait-innovation>
3. Association française d'urologie. «Evaluation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement à visée curative du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et dans le traitement des récidives après radiothérapie dans le cadre du forfait innovation (art. L-165-1-1 du code de la sécurité sociale)» Paris: AFU; 2023.
4. Institut national du cancer. Synthèse sur les bénéfices et les risques d'un dépistage du cancer de la prostate par dosage du PSA. Boulogne-Billancourt: INCa; 2016.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-sur-les-benefices-et-les-risques-d-un-depistage-du-cancer-de-la-prostate-par-dosage-du-PSA>
5. Institut national du cancer. Panorama des cancers en France. Boulogne-Billancourt: INCa; 2021.
https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf
6. Association française d'urologie, Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, *et al.* French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Prog Urol* 2022;32(15):1275-372.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2022.07.148>
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Therapies for clinically localized prostate cancer. Rockville: AHRQ; 2020.
<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/product/pdf/prostate-cancer-therapies-report.pdf>
8. European Society for Medical Oncology, Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, *et al.* Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
9. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Last updated: 15 December 2021. London: NICE; 2019.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>
10. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.17.2095>
11. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2163-72.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.01.075>
12. Société canadienne du cancer. Statistiques de survie pour le cancer de la prostate. Dernière révision médicale : février 2021 [En ligne]. Toronto: SCC; 2021.
<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/prostate/prognosis-and-survival/survival-statistics>
13. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzebec P, Cormier L, *et al.* Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - Actualisation 2020-2022 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2020;30(12s):S136-s251.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1166-7087\(20\)30752-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1166-7087(20)30752-1)
14. de Crevoisier R, Supiot S, Créhange G, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, *et al.* External radiotherapy for prostatic cancers. *Cancer Radiother* 2022;26(1-2):329-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.017>
15. European Association of Urology, Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, De Santis M, *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2022.
https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf
16. Haute Autorité de Santé. Curiethérapie interstitielle en complément d'une radiothérapie externe pour le traitement du cancer localisé de la prostate. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/cadrage_curietherapie.pdf
17. Agency for Healthcare Research and Quality. Therapies for clinically localized prostate cancer. Clinician research summary. Rockville: AHRQ; 2016.
https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/prostate-cancer-therapies-update_clinician.pdf
18. Institut national du cancer, Association française d'urologie, Société française de radiothérapie oncologique. Indications de la radiothérapie. Cancer de la prostate. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.
https://www.e-cancer.fr/content/download/58360/532056/file/Indicat-radioth-PROSTATE_final_janv2010.pdf
19. Borkowetz A, Blana A, Böhmer D, Cash H, Ehrmann U, Franiel T, *et al.* German S3 evidence-based guidelines on

focal therapy in localized prostate cancer: the first evidence-based guidelines on focal therapy. *Urol Int* 2022;106(5):431-9.

<http://dx.doi.org/10.1159/000521882>

20. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Kollmeier M, *et al.* Anatomical patterns of recurrence following biochemical relapse in the dose escalation era of external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2015;194(6):1624-30.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.100>

21. Ma TM, Chu FI, Sandler H, Feng FY, Efsthathiou JA, Jones CU, *et al.* Local failure events in prostate cancer treated with radiotherapy: a pooled analysis of 18 randomized trials from the meta-analysis of randomized trials in cancer of the prostate consortium (LEVIATHAN). *Eur Urol* 2022;82(5):487-98.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2022.07.011>

22. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Version 1.2023. Plymouth Meeting: NCCN; 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

23. Association française d'urologie. Evaluation des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement à visée curative du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et dans le traitement des récidives après radiothérapie dans le cadre du forfait innovation (ART. L-165-1-1 du code de la Sécurité Sociale). Paris: AFU; 2013.

24. Haute Autorité de Santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_procedure_evaluation_rapide_actes_v1.pdf

25. Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique. Journal Officiel 22 mai 2013.

26. Haute Autorité de Santé. Déclarations d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts. Guide de déontologie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

27. Haute Autorité de Santé. Décision n°2014.0115/DC/MJ du 28 mai 2014 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la procédure de consultation des parties prenantes. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf

28. National Institute for Health and Care Excellence. Focal therapy using high intensity focused ultrasound for localised prostate cancer. Interventional procedures guidance. London: NICE; 2023.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg756/resources/focal-therapy-using-highintensity-focused-ultrasound-for-localised-prostate-cancer-pdf-1899876344182981>

29. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, *et al.* Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017;71(2):267-73.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.039>

30. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, *et al.* A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74(4):422-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.006>

31. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, Biao I, Limani K, Hawaux E, *et al.* Comparing high-intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. *J Endourol* 2017;31(1):14-9.

<http://dx.doi.org/10.1089/end.2016.0702>

32. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, Sahu M, Scott R, Allen C, *et al.* Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. *J Urol* 2011;185(4):1246-54.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.079>

33. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of local salvage therapies after radiotherapy for prostate cancer (MASTER). *Eur Urol* 2021;80(3):280-92.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.010>

34. Bründl J, Osberghaus V, Zeman F, Breyer J, Ganzer R, Blana A, *et al.* Oncological long-term outcome after whole-gland high-intensity focused ultrasound for prostate cancer-21-yr follow-up. *Eur Urol Focus* 2022;8(1):134-40.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.016>

35. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, *et al.* Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907-14.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.039>

36. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol* 2013;190(2):702-10.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.010>

37. Crouzet S, Blana A, Murat FJ, Pasticier G, Brown SCW, Conti GN, *et al.* Salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: Multi-institutional analysis of 418 patients. *BJU Int* 2017;119(6):896-904.

<http://dx.doi.org/10.1111/bju.13766>

38. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, *et al.* Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547-58.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>

39. Lane JA, Donovan JL, Young GJ, Davis M, Walsh EI, Avery KNL, *et al.* Functional and quality of life outcomes of

localised prostate cancer treatments (Prostate Testing for Cancer and Treatment [ProtecT] study). *BJU Int* 2022;130(3):370-80.

<http://dx.doi.org/10.1111/bju.15739>

40. National Institute for Health and Care Excellence. Focal therapy using highintensity focused ultrasound for localised prostate cancer. Information for the public. London: NICE; 2023.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg756/resources/focal-therapy-using-highintensity-focused-ultrasound-for-localised-prostate-cancer-pdf-14815183892677>

41. Gontero P, Marra G, Alessio P, Filippini C, Oderda M, Munoz F, *et al.* Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: morbidity and functional outcomes from a large multicenter series of open versus robotic approaches. *J Urol* 2019;202(4):725-31.

<http://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000000327>

42. Soulié M, Salomon L. Traitements de rattrapage après irradiation prostatique : place de l'urologue. *Cancer Radiother* 2014;18(5-6):535-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.06.002>

43. Jones TA, Chin J, McLeod D, Barkin J, Pantuck A, Marks LS. High intensity focused ultrasound for radiorecurrent prostate cancer: a north american clinical trial. *J Urol* 2018;199(1):133-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2017.06.078>

44. Ehdai B, Atoria CL, Gupta A, Feifer A, Lowrance WT, Morris MJ, *et al.* Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer. *Cancer* 2012;118(13):3397-406.

<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26623>

45. Lo Verde K, Toledano H, Rossi D, Bastide C. Traitement de 1ère intention du cancer de prostate localisé par ultrasons focalisés de haute intensité : efficacité et tolérance. *Prog Urol* 2019;29(13):760-.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2019.08.244>

46. Gharzai LA, Jiang R, Wallington D, Jones G, Birer S, Jairath N, *et al.* Intermediate clinical endpoints for surrogacy in localised prostate cancer: an aggregate meta-analysis. *The Lancet. Oncology* 2021;22(3):402-10.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30730-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30730-0)

47. He Y, Tan P, He M, Hu L, Ai J, Yang L, *et al.* The primary treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(41):e22610.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022610>

48. Byun SS, Jin N, Lee H. High intensity focused ultrasound ablation for prostate cancer: whole versus partial gland ablation. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20(1):e39-e44.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2021.09.003>

49. Bakavicius A, Marra G, Macek P, Robertson C, Abreu AL, George AK, *et al.* Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol* 2022;48(2):263-74.

<http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.Ibju.2021.0091>

Participants

Parties prenantes

Investigateur coordonnateur principal de l'étude HIFI 1 et 2 : Pr Pascal RISCHMANN

Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire

Conseil national professionnel d'oncologie

Conseil national professionnel d'urologie

Conseil national professionnel de radiologie et imagerie médicale

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

AFU	Association française d'urologie
CaP	Cancer de la prostate
CCAFU	Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EIG	Événement indésirable grave
HAS	Haute Autorité de santé
HIFU	Ultrasons focalisés de haute intensité
ICS	<i>International Continence Society</i>
IIEF-5	<i>International Index of Erectile Function Score</i>
INCa	Institut national du cancer
IPSS	<i>International Prostate Symptoms Score</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PSA	<i>Prostate specific antigen</i> , antigène prostatique spécifique
SLR	Survie libre de récurrence
SSRB	Survie sans récurrence biologique
SSTR	Survie sans traitement de rattrapage

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

